

Aus dem Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Infektionsepidemiologische Daten von Blutspendern in der Saarpfalz-Region

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von: Anne Christiane Schmitt
geboren am 20.07.1978 in Aachen

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG	3
1.1 SUMMARY	5
2 EINLEITUNG	7
2.1 INFEKTIONEN	8
2.1.1 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	8
2.1.2 Hepatitis-C-Virus (HCV)	9
2.1.3 Hepatitis-B-Virus (HBV)	10
2.1.4 Cytomegalie-Virus (CMV)	12
2.1.4 Lues	13
3 MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 DATENBANK	15
3.2 UNTERSUCHUNGEN	15
3.2.1 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	15
3.2.1.1 Nachweis humaner Antikörper gegen HIV 1 / 2	16
3.2.1.2 Nukleinsäureamplifikationstechnik für HIV-1 (NAT)	17
3.2.2 Hepatitis-C-Virus (HCV)	17
3.2.2.1 Hepatitis-C Antikörper-Testung	18
3.2.2.2 Nukleinsäureamplifikationstechnik für HCV	18
3.2.3 Hepatitis-B-Virus (HBV)	19
3.2.3.1 Hepatitis-B-surface-Antigen Testung (HBs-Ag)	19
3.2.3.2 Testung auf Antikörper gegen das HB-core-Antigen20(Anti- HBc)	20
3.2.4 Cytomegalie-Virus (CMV)	20
3.2.4.1 Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus	21
3.2.5 Lues	21
3.2.5.1 <i>Treponema pallidum</i> Partikel-Agglutinationstest (TP-PA)	22
3.2.5.2 Fluoreszenz- <i>Treponema</i> -Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs)	22
3.3 DATENBEARBEITUNG UND AUSWERTUNG	23
4 ERGEBNISSE	24
4.1 DATENBANK – DEMOGRAPHISCHE DATEN DES SPENDERKOLLEKTIVS	24
4.2 INFEKTIONEN	25
4.2.1 HIV	25
4.2.2 Hepatitis-C-Virus	27
4.2.3 Hepatitis-B-Virus	28
4.2.4 Cytomegalie-Virus	32
4.2.4. Lues	35

4.3 INFEKTIONSHÄUFIGKEIT UND REGIONALE BEVÖLKERUNGSZUGEHÖRIGKEIT	36
4.4. ALTERSVERTEILUNG	38
4.5 INFEKTIONSPARAMETER DER BLUTSPENDEN IN DEN JAHREN 2007 BIS 2010	40
5 DISKUSSION	41
5.1 SPENDERKOLLEKTIV	41
5.1.1 Erstdspender versus Dauerspender	42
5.1.2 Geschlechtsverteilung	42
5.1.3 Prävalenzberechnung im Vergleich zu Gesamtdeutschland	43
5.2 INFEKTIONEN	44
5.2.1 HIV	45
5.2.2 Hepatitis-C	51
5.2.3 Hepatitis-B	55
5.2.4 Cytomegalievirus	61
5.2.5 Lues	63
5.3 MIGRATIONSHINTERGRUND BEI DEN HEPATITIDEN	66
5.4 ALTERS- UND WOHNORTVERTEILUNG	67
5.5 SCHLUSSBETRACHTUNG UND AUSBLICK	68
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	70
LITERATURVERZEICHNIS	71
DANKSAGUNG	81
LEBENS LAUF	82

1 Zusammenfassung

Die Sicherheit in der therapeutischen Anwendung von Blut und Blutprodukten ist ein Thema von großer Relevanz, das in der Vergangenheit, auch in der Öffentlichkeit, infolge transfusionsbedingter Infektionen immer wieder für Aufsehen sorgte. Heute ist das Risiko von Infektionen durch Übertragung von Blutprodukten insgesamt sehr gering, dank stetiger Anpassung und Weiterentwicklung der Screening-Verfahren. Es werden routinemäßig in den Blutspendeeinheiten alle Spendewilligen auf die viralen Infektionen Humanes Immunodefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV), optional auf Cytomegalie-Virus (CMV), sowie die bakterielle Infektion Lues untersucht.

In dieser Arbeit werden die Daten des Blutspendendienstes der Universitätsklinik des Saarlandes (UdS) für die Jahre 1999 bis 2006 (8-Jahreszeitraum) ausgewertet und mit den bundesweiten Daten des Robert Koch-Instituts in Hinblick auf Prävalenzen verglichen. Ergänzend wird die Erhebung hinsichtlich der Infektionsparameter auf die Jahre 2007 bis 2010 ausgedehnt. Im Gesamtzeitraum von 12 Jahren werden 14.329 Erstspenden und 107.119 Dauerspenden erfasst.

In Bezug auf HBV beschränkte sich das Screening früher ausschließlich auf den Nachweis von Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-Ag). Seit 2006 ist auch die zusätzliche Testung auf Antikörper gegen Hepatitis-B-core-Antigen (Anti-HBc) als Screening obligat. Das Institut für Transfusionsmedizin der Universität des Saarlandes führt diese Testung bereits seit mehr als zehn Jahren durch. Die 8-Jahresprävalenz im Zeitraum von 1999 bis 2006 beträgt in der von uns untersuchten Gruppe 160,16 Infektionen pro 100.000 Erstspender und liegt im Vergleich dazu in der gesamtdeutschen Spendergruppe bei 155,1 pro 100.000 Spender. Die entsprechende Serokonversionsrate bei Mehrfachspenden liegt um weniger als 1/100 niedriger. Die Datenlage für die Jahre 2007 bis 2010 befindet sich in einem vergleichbaren Bereich.

Die Prävalenzrate für HIV-Infektionen liegt im Spenderkollektiv des Universitätsklinikums des Saarlandes mit einer 8-Jahresprävalenz von 30,03 pro 100.000 Erstspender deutlich höher als die Prävalenz von 5,43 für die gesamte Bundesrepublik. Im Gegensatz hierzu liegt dieser Wert bei null für die Homburger Erstspender beziehungsweise Spendewilligen, wenn man die Jahre 2007 bis 2010 berücksichtigt, in denen kein HIV-Infektionsfall nachgewiesen wurde. Die

Serokonversionsrate für Mehrfachspenden liegt mit weniger als 1/10 der Erstspenden in einem vergleichbaren Bereich mit Gesamtdeutschland.

Die Prävalenz von HCV ist mit 280,3 pro 100.000 Erstspender fast um das Dreifache erhöht im Vergleich zur gesamtdeutschen Prävalenz mit 90,3 pro 100.000 Spender. Dieser Wert sinkt allerdings auf 23,05 pro 100.000 Erstspender in den Jahren 2007 bis 2010 mit einem HCV-Infektionsfall im Homburger Kollektiv. Die Serokonversionsrate für Mehrfachspenden liegt bei weniger als 1/10 der Erstspender. Die vorgenannte Konstellation in Bezug auf HIV- und HCV-Infektionen wird nicht auf eine regionale Mehrbelastung zurückgeführt. Vielmehr ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen an der Blutspendeeinheit des UdS im Vergleich zu Gesamtdeutschland und in Hinblick auf periodische Inhomogenitäten der Infektionsfälle je nach Untersuchungszeitraum die Vergleichbarkeit und Validierung eingeschränkt. Ergänzend ist festzustellen, dass die Prävalenz des Spenderkollektivs noch deutlich unterhalb der Prävalenz der Normalbevölkerung liegt.

Die Auswertung der CMV-Daten ist in erster Linie von epidemiologischem Interesse. Es zeigt sich, dass die Durchseuchung in der Bevölkerung mit zunehmendem Alter steigt. Während in der Gruppe der 20- bis 30-Jährigen noch 60 bis 70% der Spenden CMV-negativ sind, beträgt der Anteil bei den über 60-Jährigen nur noch 20%. In der Gruppe der saarpfälzischen Blutspender finden sich insgesamt 52,51% CMV-negative Spenden in der Gruppe der Erstspender und 61,51% CMV-negative Spenden in der Gruppe der Dauerspender. Die Aufteilung nach Alter und Geschlecht spiegelt die eben geschilderte Situation wider. Gesamtdeutsche Daten sind über das Robert Koch-Institut nicht erhoben worden; Vergleiche können daher nur zu kleineren Datenerhebungen gezogen werden. Die Testung der Spenden ermöglicht eine epidemiologische Aussage und der CMV-Status einer Spende ist vor allem für immunsupprimierte Patienten von Bedeutung, wobei durch die Leukozytendepletion das Risiko einer Übertragung schon deutlich minimiert wurde.

Infektionen mit *Treponema pallidum* sind selten. Im saarländischen Spenderkollektiv fanden sich im untersuchten Zeitraum 1999 bis 2006 lediglich vier Infektionen. Die 8-Jahresprävalenz liegt mit 40,04 pro 100.000 Erstspender in einer ähnlichen Größenordnung wie für Gesamtdeutschland mit 34 pro 100.000 Erstspendewilligen. Dieser Wert sinkt auf 34,9 unter Berücksichtigung der Jahre 2007 bis 2010. Die entsprechende Serokonversionsrate für Mehrfachspenden liegt um weniger als 1/10 niedriger.

1.1 Summary

Epidemiological data from blood donors respective infections in the Saarpfalz-region

Safety of blood and blood products is of great public interest and has in the past repeatedly lead to discussions, caused by blood transmission associated infections.

Nowadays the risk of transfusion required infections is very low and all blood-donation-services have obligatory screening-methods for the viral infections human-immunodeficiency-virus (HIV), Hepatitis-B (HBV) and –C (HBC) as well as Cytomegalovirus (CMV) and the bacterial infection syphilis caused by *Treponema pallidum*.

The present paper evaluates the prevalence of the named infections for the Saarpfalz-region in Germany during the years 1999 to 2006, collected by the blood donation compartment of the University of Saarland, compared to the data collected by the Robert Koch-Institute for whole Germany. In addition the infectiological data from the University hospital Homburg were extended to the years 2007 to 2010 including 14,329 first-time donors and 107,119 repeat-donations.

Concerning HBV the testing for HBs-antigene used to be the only obligatory test. Since 2006 the screening-test for anti-HBc became mandatory as well. The blood donation unit of the Saarland University Hospital has been testing anti-HBc for more than ten years. The 8-year prevalence (1999 to 2006) seen in the evaluated group is 160.16 per 100,000 first-time-donors compared to the donor group for whole Germany with 155.1 per 100,000 donors. The corresponding seroconversion rate for repeat-donations is less than 1/10 lower.

The prevalence-rate for HIV is with an eight-year prevalence of 30.03 per 100,000 first-time-donors noticeably higher in the examined group of the University of Saarland compared to whole Germany with a prevalence of 5.43 per 100,000 donors. In contrary this value is zero for the first-time-donors of Homburg between the years 2007 and 2010, where there was no further HIV-infection detected. The seroconversion-rate for repeat donors is with less than 1/10 of the first-time-donors in a comparable range to whole Germany.

Concerning HCV the prevalence in the local donors with a number of 280.3 compared to 90.3 per 100,000 first-time-donors for entire Germany is about three times higher. This value lowers to 23.05 per 100,000 donors for the period of time from 2007 to 2010,

with only one case of HCV-infection in the group of the Saarland University hospital. The seroconversion-rate for repeat-donors is less than 1/10 of the rate of the first-time-donors.

The mentioned constellation concerning HIV and HCV is not ascribed to a regional higher incidence of these infections. It's rather due to the lower number of cases in the blood-donation-unit of the University-hospital Homburg compared to the blood-donors of whole Germany, as well as due to inhomogeneity of cases of infection in a certain period of time which constricts the comparability. Nevertheless, even the relatively high prevalence in the collective of the Homburg group is compared to the normal German population significantly lower.

The analysis of the CMV data is predominantly of epidemiological interest. It shows that the rate of infection among the population is increasing with age. While in the group of 20- to 30-year-olds the infection rate is 30-40%, in the group of the over 60-year-olds there are around 80% infected. In the group of the local donors from the Saarpfalz-region, there are in total 52.51% CMV-negative donations in the group of first-time-donors and 61.51% CMV-negative donations in the group of repeat-donations. The subdivision in age and sex mirrors the described situation. Data for whole Germany was not collected by the Robert Koch-Institute. The CMV-status is, beside the epidemiological interest, mainly of importance to immunodeficient patients, who can get seriously ill by the virus, but since leucodepletion was introduced the risk is minored already.

The incidence of *treponema pallidum* infections is very low nowadays. In the donor group of the University of Saarland group there were only four infections overall. That makes a prevalence of 40.04 per 100,000 first-time-donors over eight years, which is within a comparable dimension with the all German group, where the prevalence accounts 34 per 100,000 donors. This number is reduced to 34.9 including the years 2006 to 2010. The according seroconversion-rate for repeat-donors is less than 1/10 lower.

2 Einleitung

Das Risiko transfusionsassoziiierter Infektionen ist in den letzten Jahren durch strenge Kontrolluntersuchungen deutlich zurückgegangen und wird durch stetige Verbesserung der Standards weiter minimiert. Die serologischen Testmethoden sowie die Auswahl der Spender wurden in Anpassung an aktuelle Entwicklungen permanent weiterentwickelt und stellen somit ein wichtiges Sicherheitskriterium dar. Blutprodukte gelten einschließlich möglicher Nebenwirkungen als Arzneimittel, die gesetzlich festgelegten Sicherheitsanforderungen unterliegen (BÄK, 2003). Im Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens vom 1. Juli 1999 sind die Einzelheiten des Spendevorganges sowie die Untersuchungen der Spenden genauestens festgelegt (BGBl. I, S.1752). Nach §24 des Transfusionsgesetzes wurde der „Arbeitskreis Blut“ als Expertengremium ernannt, der die Bundesregierung in Fragen der Sicherheit bei der Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutprodukten berät. Der „Arbeitskreis Blut“ ist dem Robert Koch-Institut angegliedert. Die epidemiologische Erhebung der Spenderdaten, die in vierteljährlichen Abständen dem Robert Koch-Institut gemeldet werden müssen, werden im §22 des Transfusionsgesetzes geregelt. Zu diesem Zweck führt das Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universität des Saarlandes seit Mitte des Jahres 1998 eine Datenbank, in der alle Spenden, daraus entstandene Konserven, serologische Daten im Rahmen des Blutspenderscreenings sowie Mitteilungen über Transfusionszwischenfälle erfasst sind. Bisher liegt noch keine Auswertung des gesamten Datenbestandes vor.

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Prävalenz und der Serokonversion verschiedener Infektionskrankheiten in der Spenderpopulation der Blutspendeeinheit der Universitätsklinik des Saarlandes in einem Erhebungszeitraum von acht Jahren (1999-2006). Ergänzende Daten wurden für die Jahre 2007 bis 2010 in Bezug auf einzelne Infektionen erhoben.

Bisher veröffentlichte Daten beziehen sich auf einen Zeitraum von maximal zwei Jahren und beinhalten zumeist Erhebungen der gesamtdeutschen Spenderpopulation (Willand et al, 2008). In der hier vorliegenden Untersuchung geht es ausschließlich um die Blutspenderpopulation der Saarpfalz-Region, einem eher ländlichen Gebiet. Hierbei soll der Vergleich mit den Daten der Blutspender von Gesamtdeutschland angestrebt werden.

2.1 Infektionen

Folgende Infektionen wurden untersucht: Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV), sowie Hepatitis-C-Virus (HCV), Cytomegalie-Virus (CMV) und als bakterielle Infektion Lues, hervorgerufen durch *Treponema pallidum*. Alle genannten Infektionen – mit Ausnahme des Cytomegalie-Virus – unterliegen einem gesetzlich festgelegten Screening im Rahmen von Blutspenden.

2.1.1 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Das HI-Virus aus der Familie der Retroviren führt beim Menschen zu einer erworbenen Immunschwäche mit unterschiedlichen Symptomen und im Endstadium zum Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Zu Beginn der 1980er Jahre tauchten erste Fälle einer erworbenen Immunschwäche auf, die man zunächst nicht zu benennen wusste. 1983 konnte das HI-Virus erstmals von einem Patienten mit Lymphadenopathie isoliert werden. Im Folgejahr wurde HIV als gesicherte Ursache der AIDS-Erkrankung erkannt (Fauci et al, 2001). Seitdem hat sich das Virus massiv verbreitet, im Jahr 2008 waren weltweit circa 33,4 Millionen Menschen infiziert (unaids 2009).

Es werden zwei Subtypen von HIV unterschieden: HIV-1 – welches wesentlich häufiger vorkommt und als das ursprüngliche HI-Virus anzusehen ist – und HIV-2, das erstmals 1986 in Westafrika entdeckt wurde und auch heute noch überwiegend in dieser Region vorkommt (Fauci et al, 2001).

Die Übertragung des humanen Immundefizienz-Virus erfolgt auf unterschiedlichen Wegen: Zum einen durch sexuellen Kontakt, wobei vor allem in den westlichen Ländern Homosexuelle häufiger betroffen sind als Heterosexuelle; zum anderen parenteral, nämlich durch intravenösen Drogenabusus oder in seltenen Fällen durch Kontakt mit Blut oder Blutderivaten. Als weiterer parenteraler Infektionsweg ist die vertikale Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Kind zu nennen, wobei das Risiko von der 12. Schwangerschaftswoche an deutlich erhöht ist. Die meisten Infektionen erfolgen im letzten Trimenon. Auch während der Geburt oder durch Stillen kann die Übertragung zwischen Mutter und Kind erfolgen (Blümel et al, 2004).

Zu Beginn der 1980er Jahre kam es aufgrund von Bluttransfusionen vermehrt zu AIDS-Erkrankungen, da es zum damaligen Zeitpunkt noch keine serologischen Testmethoden gab. Mit zunehmender Erforschung des Virus wurden Testmethoden entwickelt und im Laufe des Jahres 1985 wurde es für alle Blutspendedienste obligat, Spenden auf HIV-Antikörper zu testen. Zusätzlich muss seit dem 7. Mai 2002 auf HIV-RNA getestet werden.

Daher ist heute das Übertragungsrisiko von HIV durch Blutprodukte in Deutschland minimal. Die Prävalenz von HIV in der Blutspenderpopulation für Gesamtdeutschland lag im Jahr 2001 bei 4,57 pro 100.000 Erstspender, im Jahre 2003 bei 8,2 pro 100.000 Spender und 2004 bei 4,8 pro 100.000 Untersuchungen von Neuspendern, entsprechend einer durchschnittlichen Prävalenzrate von 0,0058% (Offergeld et al, 2004, 2005, 2007). Neueren Daten aus dem Jahre 2006 zufolge liegt die Prävalenz bei 6,2 pro 100.000 Erstspender (Willand et al, 2008).

Ende 2009 leben in Gesamtdeutschland nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts etwa 70.000 HIV-Infizierte (Seedat et al, 2010). Das Risiko einer Infektion mit HIV durch Transfusion von Blut oder Blutprodukten wurde für den Zeitraum 2002/2003 auf 1: 4,6 Millionen berechnet (Offergeld et al, 2001, 2003, 2005).

Verschiedene Studien zeigten, dass die zusätzliche Testung mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik zu einer weiteren Erhöhung des Sicherheitsstandards beitrug (Roth et al, 2000, 2001, 2002, 2011).

2.1.2 Hepatitis-C-Virus (HCV)

Das Hepatitis-C-Virus ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flavi-Viren. Es führt beim Menschen zunächst zu einer akuten Hepatitis, die in circa 85% der Fälle asymptomatisch verläuft, aber eine hohe Chronifizierungsrate hat. Von diesen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion entwickeln circa 20% in einem Zeitraum von 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose. Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose oder das hepatozelluläres Carcinom enden häufig letal. Heute sind weltweit 3% der Menschen chronisch mit HCV infiziert, wobei die Prävalenzen stark variieren von z.B. 18,1% in Ägypten bis 1,8% in den USA. Nordeuropa zählt zu den Bereichen mit niedriger Durchseuchungsrate, in Deutschland geht man von einer Rate von 0,4% aus (Burger et al, 2003).

Die Übertragung von HCV ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Gesichert ist die parenterale Übertragung durch Blutprodukte, „needle sharing“ bei intravenösen Drogengebern oder bei Tätowierungen oder Piercings. Die Übertragung durch andere Körperflüssigkeiten ist offenbar wenig wahrscheinlich. Bezüglich des sexuellen Übertragungsrisikos findet man Zahlen zwischen 1-3%. Ungeklärt bleibt die hohe Anzahl sporadisch auftretender HCV Infektionen (Dienstag et al, 2001).

Das Hepatitis-C-Virus wurde erst 1989 beschrieben, bis dahin sprach man vom non-A/non-B Hepatitis-Virus. Vor der Entdeckung des Virus war die Hepatitis-C der häufigste Auslöser einer Posttransfusionshepatitis weltweit. Die Einführung von Antikörpertestungen als Screening bei allen Blutspendern ab April 1991 führte zu einem deutlichen Rückgang des Übertragungsrisikos von HCV durch Blutprodukte. Seit 1999 müssen zusätzlich alle Spenden einem HCV-RNA-Nachweistest unterzogen werden, womit die Sicherheit von Transfusionen weiter erhöht wurde.

Die Prävalenz von HCV in der Blutspendepopulation für Gesamtdeutschland lag im Jahr 2001 bei 92,43 pro 100.000 Erstspender, im Jahre 2003 bei 99,3 pro 100.000 und 2004 bei 85,3 pro 100.000 Spender. Neueren Daten aus dem Jahre 2006 zufolge ist die Prävalenz 76,2 pro 100.000 Spender. Das entspricht im Durchschnitt einer Prävalenzrate von 0,092% (Offergeld et al, 2004, 2005, 2007, Willand et al, 2008). Für die Allgemeinbevölkerung in Deutschland wird eine Durchseuchung von 0,4% angegeben (Thierfelder et al, 1999, Willand et al, 2008).

Das Restrisiko für eine transfusionsbedingte HVC-Infektion wurde für den Zeitraum 2003/2004 mit 1: 4,2 Millionen berechnet (Offergeld et al, 2003, 2005).

2.1.3 Hepatitis-B-Virus (HBV)

Das Hepatitis-B-Virus gehört zu der Gruppe der Hepatitis DNA-Viren, auch Hepadna-Viren genannt. Das Virus besteht aus einem Hüllprotein, dem Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-Ag) und einem Kernprotein, dem HB-core-Antigen (HBc-Ag). Eine Infektion mit dem HB-Virus verläuft klinisch unterschiedlich. Obwohl ein Großteil der Infektionen ausheilt, kommt es in fünf bis zehn Prozent der Fälle zu einer Chronifizierung. Dies bedeutet zunächst lediglich, dass eine Viruspersistenz vorliegt und HBs-Ag weiterhin nachgewiesen werden kann. Die betroffenen Personen wiederum können klinisch gesund sein, aber auch eine chronische Hepatitis mit dem Risiko einer

Leberzirrhose oder einem primären Leberzellkarzinom entwickeln. Weltweit gehört die Hepatitis B zu den häufigsten Infektionskrankheiten (Burger et al, 2000).

Die Übertragung erfolgt vor allem parenteral, aber auch durch sexuellen Kontakt, vertikal von Schwangeren auf das ungeborene Kind oder durch intravenösen Drogengebrauch. HBV zeichnet sich durch eine sehr hohe Infektiosität aus, bedingt durch hohe Virustiter im Serum. Daher ist die Gefahr einer Ansteckung bei Kontakt mit HBV-positivem Blut um ein Vielfaches höher als zum Beispiel bei HCV.

In der Serologie ist HBs-Ag von Bedeutung, da es ein Marker für noch vorhandene Virus-Aktivität, entsprechend einer akuten oder chronischen Hepatitis B, ist. Die Testung auf HBs-Ag bei allen potentiellen Spendern ist das gängige Screeningverfahren bei Blutspendediensten. Da aber nicht alle HBV-Träger positiv im HBs-Ag-Screening reagieren, ist das Restrisiko, durch eine Transfusion mit HBV infiziert zu werden, nach wie vor relativ hoch. Das berechnete Übertragungsrisiko lag 2002/ 2003 bei 1: 260.000 und ist damit fast 20-mal größer als zum Beispiel das Restrisiko für HIV oder HCV (Offergeld et al, 2005). Eine zusätzliche Testung auf Anti-HBc wurde durch den „Arbeitskreis Blut“ empfohlen, um das Risiko weiter zu minimieren. Anti-HBc spricht für stattgehabten Kontakt mit HBV. Dies kann entweder Nachweis einer ausgeheilten Hepatitis B oder eines stattgehabten Kontaktes mit dem Virus sein, welches dann rasch eliminiert wurde. Zeigt ein Spender eine positive Reaktion auf Anti-HBc, müssen weitere Testungen vorgenommen werden. Das Robert Koch-Institut empfiehlt bei HBs-Ag-negativen, aber Anti-HBc-positiven Spendern eine Zulassung zur Spende, wenn im Serum ein Antikörper-Titer gegen HBs-Ag von mindestens 100 IU/l vorliegt und keine HBV-DNA nachweisbar ist (Burger et al, 2005).

Seit dem 1. Januar 2006 wurde die obligatorische Testung auf Anti-HBc zusätzlich zu der bisherigen HBs-Ag-Testung für alle Blutspendedienste in Deutschland eingeführt. Der Blutspendedienst der Universität des Saarlandes führt bereits seit mindestens zehn Jahren Anti-HBc-Testungen durch, sodass die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Arbeit von Interesse ist.

Die Prävalenz von HBV unter den Blutspendern in Deutschland betrug im Jahr 2001 155,45 pro 100.000 Spender, im Jahre 2003 lag sie bei 159,9 pro 100.000 und im Jahre 2004 156,3 pro 100.000 Erstspender. 2006 zeigten sich 150,2 neu aufgetretene Infektionen unter den Neuspendern (Offergeld et al, 2001, 2003, 2005, Willand et al, 2008). Die Prävalenz der Normalbevölkerung ist aufgrund der hohen Dunkelziffer

schwer zu berechnen. Je nach Literatur geht man von 0,3 bis 0,8 Prozent HBV-Infizierten in der deutschen Bevölkerung aus.

2.1.4 Cytomegalie-Virus (CMV)

Das humane Cytomegalie-Virus, auch als humanes Herpesvirus 5 bezeichnet, ist ein DNA-Virus der Familie der Herpes-Viren. Die Durchseuchungsrate ist weltweit sehr hoch. In den Entwicklungsländern sind mehr als 90% der Bevölkerung mit CMV infiziert, in Europa circa 40-70%. Mit zunehmendem Alter nimmt die Durchseuchung zu. Die konnatale CMV-Infektion gilt als die am häufigsten übertragene Virusinfektion bei Neugeborenen weltweit (Hirsch et al, 2001).

Die Infektion verläuft beim Gesunden in den meisten Fällen asymptomatisch, allenfalls kommt es zu leichten grippeähnlichen Symptomen oder einer mononukleoseähnlichen Erkrankung. In Fällen von herabgesetzter Immunabwehr und bei Kindern kann es hingegen zu schweren Infektionen kommen. Daher ist es wichtig, den CMV-Status sowohl der Spender, als auch der Empfänger von Blutprodukten zu kennen. Übertragen wird das Virus konnatal und durch sexuellen Kontakt, insbesondere jedoch durch Schmier- und Tröpfcheninfektion, sowie durch Bluttransfusion oder Organtransplantation (Schottstedt et al, 2010).

CMV ist ein leukotropes Virus. Seit dem 1.Oktober 2001 ist es für alle Blutspendedienste verpflichtend, ausschließlich leukozytendepletierte Blutprodukte freizugeben. Daher ist man in der Indikationsstellung für CMV-negative Transfusionen etwas großzügiger geworden. Während vor der Einführung der Leukozytendepletion noch alle immunsupprimierten Patienten nur CMV-negative Blutprodukte erhielten, ist dies heute beschränkt auf Feten, beziehungsweise intrauterine Transfusionen und Frühgeborene, Empfänger einer autologen Stammzelltransplantation und HIV-positive Individuen sowie Schwangere, die ihrerseits CMV-negativ sind. Daher ist es nach wie vor wichtig, alle potentiellen Spender auf CMV-Antikörper zu testen (Schottstedt et al, 2010).

Bisher gibt es kaum Daten über die CMV-Durchseuchung, da ein Großteil der Infektionen unbemerkt verläuft. In dieser Untersuchung soll der CMV-Status aller Spender in dem Zeitraum von 1999 bis 2006 nach Altersklassen dokumentiert und bewertet werden.

2.1.4 Lues

Lues ist eine chronische Infektionskrankheit, die durch die Spirochäte *Treponema pallidum* ausgelöst wird. Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch Latenzperioden und Krankheitsaktivität im Wechsel (Lukehart et al, 2001). Die Inzidenz ist heutzutage mit zwei pro 100.000 Einwohner in Westeuropa gering, während man für Russland eine Inzidenz von 100 bis 150 pro 100.000 Einwohner findet. Dabei sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Burger et al, 2002).

Insgesamt gingen die Erkrankungszahlen nach der Entdeckung des Penicillins weltweit zurück, wobei seit Ende der 1990er Jahre wieder ein deutlicher Anstieg der Lueserkrankungen verzeichnet wurde. In Deutschland war die Inzidenz mit zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 1980, auf 1,5 Fälle pro 100.000 im Jahre 1998 zunächst rückläufig. Aktuelle Zahlen des Robert Koch-Instituts zeigen wieder einen Anstieg von 4,1 beziehungsweise 3,9 pro 100.000 Einwohner in den Jahren 2003 und 2004 (Seedat et al, 2009).

Unbehandelt verläuft die Krankheit klassischerweise in drei Stadien, wobei in Stadium I und II die Infektiosität wesentlich höher ist als in Stadium III. Der Hauptinfektionsweg ist die Übertragung durch Geschlechtsverkehr. In seltenen Fällen ist auch die diaplazentare Infektion oder eine Übertragung durch Bluttransfusion möglich. Die erste Luesinfektion durch eine Bluttransfusion wurde 1915 beschrieben und seitdem wurden um die 200 Fälle mit transfusionsbedingter Lues veröffentlicht. In den letzten 40 Jahren ist das Risiko verschwindend gering geworden (Schmidt et al, 2001, Burger et al, 2002). Die Prävalenz von Lues in der gesamtdeutschen Blutspendepopulation betrug im Jahr 2001 32,52 pro 100.000 Erstspender, im Jahr 2003 34,4 pro 100.000, 2004 36,2 pro 100.000 und im Jahr 2006 34,4 pro 100.000 Spender (Offergeld et al, 2001, 2003, 2005, Willand et al, 2008).

Obgleich in Deutschland seit über 20 Jahren kein Fall von transfusionsbedingter Lues mehr auftrat, wird das Spenderscreening mit Nachweis von TP-PA-Antikörpern nach wie vor als unverzichtbar erachtet.

Zusammenfassend beinhaltet die vorliegende Untersuchung eine komplette Auswertung der Daten des Blutspendedienstes der Universitätsklinik des Saarlandes im 8-Jahreszeitraum von 1999 bis 2006, bezogen auf die oben genannten Infektionen. In Bezug auf HIV, HVC und HBV wurden ergänzende Daten bis 2010 erhoben. Die Daten der gesetzmäßig vorgeschriebenen Infektionsmarker, die das Robert Koch-Institut für den gesamtdeutschen Raum jährlich veröffentlicht, werden mit den im Institut für Hämostaseologie und Bluttransfusion erhobenen Daten unter Berücksichtigung der zusätzlich verwendeten Marker verglichen. Besonderes Augenmerk wird auf die Hepatitis-B-Daten in Hinblick auf die Anti-HBc-Testung, sowie auf die CMV-Prävalenzen und -Inzidenzen, aufgegliedert nach Altersklassen, gelegt.

3 Material und Methoden

3.1 Datenbank

Der Blutspendedienst des Universitätsklinikums des Saarlandes führt seit dem 16. Juli 1998 eine elektronische Datenbank (ESB), in der alle Spenden, alle Spender von Blutprodukten und bestimmte Spender-Merkmale, wie z.B. Alter, Geschlecht oder die Ergebnisse von serologischen Tests, gespeichert sind. Für diese Untersuchung sind zum einen die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Erstspendern und Mehrfachbeziehungsweise Dauerspenden von Interesse, und zum anderen die Möglichkeit, Häufigkeiten bestimmter Infektionen in dem Spenderkollektiv aufzuzeigen.

In dem Zeitraum vom 01. Januar 1999 bis zum 31. Dezember 2006 wurden insgesamt 80.522 Blut-, Plasma- und Thrombozytenspenden verzeichnet. In der ergänzenden Erhebung von 2007 bis 2010 konnten weitere 40.926 Spenden untersucht werden.

3.2 Untersuchungen

Alle Spenden von Blutprodukten werden auf mögliche Infektionen untersucht, um das Risiko transfusionsbedingter Übertragung von Krankheiten zu minimieren. Die für diese Untersuchung relevanten Infektionen sind HIV-1/2, Hepatitis B und Hepatitis C, CMV sowie Lues. Für jeden Arbeitsschritt gibt es im Rahmen der Qualitätssicherung im Institut für Haemostaseologie und Transfusionsmedizin eine sogenannte Standard Operating Procedure (SOP). Die im Einzelnen durchgeführten Verfahren zum Nachweis einer Infektion werden im Folgenden gesondert beschrieben.

3.2.1 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Das HI-Virus ist ein zu der Familie der Retroviren gehörendes Virus, das beim Menschen zu dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) führt. Die positive Testung auf HIV unterliegt einer nicht namentlichen Meldepflicht. Mit Beginn der Verbreitung des Virus in den 1980er Jahren kam es vermehrt zu Infektionen durch

Blutprodukte. Seit 1985 wird routinemäßig auf HIV-Antikörper getestet. Die serologischen Testverfahren werden ständig optimiert. Zusätzlich verfügte die Europäische Gemeinschaft, dass seit 2004 alle Blutprodukte auch durch Nukleinsäure Amplifikationstechnik (NAT) auf HIV-1 untersucht werden müssen (Löwer et al, 2001).

3.2.1.1 Nachweis humaner Antikörper gegen HIV 1 / 2

Der Nachweis von Anti-HIV 1- beziehungsweise Anti-HIV 2-positiven Proben erfolgt durch Verwendung rekombinanter Antigene. Im Einzelnen wird bei der Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay (MEIA) eine Festphase mit rekombinanten HIV-Antigenen beschichtet, um so in der Probe möglicherweise vorhandene HIV-Antikörper zu binden (SOP, QK 4.03.5, 2006). Die verwendeten Antigene entsprechen den Virusproteinen

- HIV- 1 Hüllprotein Typ M
- HIV- 1 Hüllprotein Typ O
- HIV- 1 core-Protein und
- HIV- 2 Hüllprotein.

Die gebundenen Antikörper werden nun erneut an rekombinante Antigene gebunden, die mit Biotin markiert sind und können mit einem Anti-Biotin-Alkalische-Phosphatase-Konjugat in einem optischen Messverfahren nachgewiesen werden.

Verwendet wird das AxSYM-System der Firma Abbott, das vollautomatisiert den Nachweis, wie oben genannt, durchführt. Die Proben werden ausnahmslos durch ein Barcodesystem erfasst, um sie zweifelsfrei zuordnen zu können.

Das AxSYM HIV-1/2 gO-System berechnet für jede Probe und Kontrolle einen Quotienten aus dem Probenwert (S) und dem Grenzwert (CO = Mittelwert des Indexkalibrators + 27,5). Das entspricht einem Ergebnis S/CO, das wie folgt zu bewerten ist: Proben mit S/CO <0,90 sind als negativ anzusehen, Proben mit S/CO 0,90-0,99 gelten als grenzwertig positiv, während Proben mit S/CO $\geq 1,00$ als sicher positiv gelten.

Proben gleich oder größer dem Grenzwert werden wiederholt untersucht und – falls sich das positive Ergebnis bestätigt – weiteren Untersuchungen im Institut für Virologie unterzogen. Bereits bei Verdacht auf eine vorliegende Reaktion werden die entsprechenden Blutprodukte umgehend gestoppt.

3.2.1.2 Nukleinsäureamplifikationstechnik für HIV-1 (NAT)

Seit 2004 ist in den Richtlinien zur Testung von Blutprodukten die HIV-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vorgeschrieben (Blümel et al, 2003). Diese Untersuchung wird vom Institut für Virologie der Universität des Saarlandes durchgeführt. Getestet wird nicht jede einzelne Spende, sondern in einem Mini-Pool-Verfahren, bei dem Proben von circa zehn Spendern pro Durchlauf untersucht werden. Falls ein Durchlauf positiv ausfällt, kann die potentiell infektiöse Probe zurückverfolgt werden.

Das Verfahren dient dem qualitativen Nachweis von HIV-RNA und hat eine Nachweisgrenze von mindestens 5000 IU/ml HIV-RNA. Die HIV-NAT-Untersuchung wird als real-time-reverse-Transkriptase-PCR mit Schmelzkurvenanalyse auf dem „LightCycler“ der Firma Roche Diagnostics durchgeführt. Zunächst wird die virale RNA durch chaotrope Substanzen isoliert. Die isolierte RNA wird in komplementäre DNA revers transkribiert, da viele Polymerasen nicht in der Lage sind, RNA als Template zu verwenden. Im nächsten Schritt, der eigentlichen PCR, werden Primer sowie Hybridisierungssonden zugegeben, sodass eine Primerhybridisierung stattfinden kann. Das bedeutet, dass die Primer sich an die Einzelstrang-cDNA anlagern und die DNA-Polymerase, ausgehend von dem Primer, die fehlenden Stränge mit freien Nukleotiden auffüllen kann. Für die Anlagerung des Primers sowie für die Aktivität der DNA-Polymerase sind jeweils spezifische Temperaturen notwendig, die mittels Schmelzkurvenanalyse überprüft werden. Die Bildung des HIV-spezifischen Amplifikats wird nun in Echtzeit, mittels markierter Hybridisierungssonden, unter Ausnutzung eines Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfers detektiert (SOP, QK 4.03.6, 2005).

3.2.2 Hepatitis-C-Virus (HCV)

Das Hepatitis-C-Virus ist ein RNA-Virus, das zur Familie der Flavi-Viren gehört. Die Infektion läuft häufig asymptomatisch ab, führt aber in einem Großteil der Fälle zu einer Viruspersistenz und Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose oder dem hepatozellulärem Carcinom. Eine Infektion mit Hepatitis C unterliegt einer namentlichen Meldepflicht. Heute werden Antikörper-Suchtests als Screening bei allen Spenden

eingesetzt. Seit 1999 ist zusätzlich die Nukleinsäure-Amplifikationstechnik obligat für alle Blutspendedienste eingeführt worden.

3.2.2.1 Hepatitis-C Antikörper-Testung

Mithilfe des vollautomatischen AxSYM-Systems der Firma Abbott Diagnostics werden durch Mikro-Enzym-Immunoassay Antikörper gegen strukturelle und nicht strukturelle Regionen des HCV-Genoms nachgewiesen (SOP, QK 4.03.7, 2005). Hierbei werden Mikropartikel mit HCV-Antigenen beschichtet und mit der zu untersuchenden Probe zusammengebracht. Sind Antikörper gegen HCV in der Probe vorhanden, kommt es zu der Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Die so gebundenen Antikörper werden nun erneut an Biotin-markierte Antigene und Peptide gebunden, die dann durch Bildung eines Anti-Biotins-alkalische-Phosphatase-Konjugats durch ein optisches Messverfahren nachgewiesen werden können.

3.2.2.2 Nukleinsäureamplifikationstechnik für HCV

Seit 2002 ist durch die Richtlinien zur Herstellung von Blutprodukten die HCV-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bei allen Spenden zur Minimierung des Transfusionsrisikos obligat.

Diese Untersuchung wird vom Institut für Virologie für alle Spenden durchgeführt. Ebenso wie bei HIV werden im Mini-Pool-Verfahren bis zu zehn Proben pro Durchlauf getestet.

Verwendet wird der LightCycler der Firma Roche Diagnostics, auf dem eine real-time-reverse-Transkriptase-PCR mit Schmelzkurvenanalyse durchgeführt wird.

In einem ersten Schritt wird die virale RNA mittels chaotroper Substanzen isoliert und dann durch eine reverse Transkriptase in komplementäre DNA umgeschrieben. Dies ist Voraussetzung für die eigentliche PCR. Nun werden Primer und Nukleotide hinzu gegeben. Die Temperatur muss in diesem Schritt einige Grad unterhalb des Schmelzpunktes der Primer liegen, da bei falscher Temperatur eine Anlagerung des Primers an die DNA verhindert, beziehungsweise verfälscht werden kann. Die parallele Überwachung der Schmelzkurven stellt eine weitere Qualitätssicherung dar. Nun kann

mittels DNA-Polymerase mit der Amplifikation oder Elongation der DNA begonnen werden. Die Temperatur in diesem Schritt ist abhängig von der verwendeten Polymerase. Die Detektion des HCV-spezifischen Amplifikats erfolgt mittels zwei markierter Hybridisierungssonden unter Ausnutzung eines Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfers in Echtzeit. Der Test hat eine Nachweisgrenze von mindestens 5000 IU/ml HCV-RNA.

3.2.3 Hepatitis-B-Virus (HBV)

Hepatitis B gehört zu der Gruppe der Hepatitis-DNA-Viren, auch Hepadna-Viren genannt. Das Virus besteht aus einem Hüllprotein, dem HB-surface-Antigen und einem Kernprotein, dem HB-core-Antigen (Dienstag et al, 2001). Eine Infektion mit dem HB-Virus zeigt unterschiedliche klinische Verläufe, von denen ein Großteil ausheilt. Es gibt aber auch chronische Verläufe mit teilweise schwerwiegenden Symptomen. Eine positive Testung auf Hepatitis B muss der Gesundheitsbehörde namentlich gemeldet werden.

Lange wurden Spenden von Blut und Blutprodukten nur auf HBs-Antigen untersucht. Im Votum 31 vom März 2005 beschließt der „Arbeitskreis Blut“ eine zusätzliche Testung auf Anti-HBc, um Fälle, die in der Testung auf HBs-Ag unentdeckt bleiben können, zu detektieren (Burger et al, 2005). Die Blutspendeeinheit der Universität des Saarlandes testet ihre Spenden schon seit mindestens zehn Jahren neben HBs-Ag auch auf Anti-HBc.

3.2.3.1 Hepatitis-B-surface-Antigen Testung (HBs-Ag)

Der Nachweis des Hepatitis-B-surface-Antigens erfolgt mittels Mikro-Enzym-Immunoassay im AxSYM-System der Firma Abbott diagnostics. Hierbei wird die Probe vollautomatisch mit Mikropartikeln zusammengebracht, die mit Antikörpern gegen HBs beschichtet sind. Zusätzlich wird eine mit Biotin markierte Anti-HBs-Lösung dazugegeben, sodass im Falle einer Bindung, das heißt, wenn HB-surface-Antigen in der Probe vorhanden ist, ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex gebildet wird. Dieser kann indirekt nach Zugabe von dem Substrat 4-

Methylumbelliferyl-Phosphat in Form der Bildungsrate eines fluoreszierenden Produktes mittels eines optischen Systems gemessen werden.

Das AxSYM-System errechnet aus dem Probenwert und dem Mittelwert des Index-Kalibrators einen Quotienten, der zur Auswertung des Ergebnisses dient. Ist der Quotient S/N kleiner dem Wert zwei, dann ist die Probe als negativ anzusehen. Ist der Quotient größer zwei, muss die Probe als positiv gewertet und weiteren Untersuchungen unterzogen werden (SOP, QK 4.03.9, 2006).

3.2.3.2 Testung auf Antikörper gegen das HB-core-Antigen (Anti- HBc)

Der Nachweis von Anti-HBc erfolgt ebenfalls durch Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay, bei dem die zu untersuchende Probe mit HBc-Antigen (aus rekombinanter DNA) beschichteten Mikropartikeln zusammengebracht wird. Ist in der Probe Anti-HBc vorhanden, bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex. In einem weiteren Schritt werden dann Antikörper gegen Anti-HBc-Antigen mit einem alkalische-Phosphatase-Konjugat dazugegeben, sodass ein Antigen-Antikörper-Antigen-Komplex entsteht. Anschließend wird das Gemisch ausgewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen. In einem letzten Schritt wird das Substrat 4-Methylumbelliferyl-Phosphat hinzu gegeben, und das nun fluoreszierende Produkt wird mit dem optischen Meßsystem für den Mikropartikel-Enzym-Immun-Assay gemessen.

Die von der Anwesenheit des Anti-HBc abhängige Bildungsrate des fluoreszierenden Reaktionsprodukts wird mit dem aus der Indexkalibrierung ermittelten Grenzwert in Relation gebracht. Liegt der Wert der zu untersuchenden Probe oberhalb des Grenzwertes oder ist gleich dem Grenzwert, so ist die Probe als positiv anzusehen (SOP, QK 4.03.9, 2006).

3.2.4 Cytomegalie-Virus (CMV)

Das Cytomegalie-Virus ist ein zu der Familie der Herpesviren gehörendes DNA-Virus. Eine Infektion mit CMV verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Bei

Patienten mit verminderter Immunabwehr kann es hingegen zu schweren Infektionen kommen (Hirsch et al, 2001).

Testungen auf CMV werden bei jedem Erstspendewilligen durchgeführt. Bei den negativ getesteten Spendern wird bei jeder weiteren Spende erneut getestet, da eine mögliche Serokonversion oft nur serologisch, nicht aber klinisch zu eruieren ist.

3.2.4.1 Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Cytomegalie-Virus

Der Nachweis von Immunglobulin-G-Antikörpern (IgG-Antikörpern) gegen CMV erfolgt mittels Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay nach Abbott (SOP, QK 4.03.4, 2005).

Hierzu wird die zu untersuchende Probe mit Mikropartikeln, die mit Cytomegalivirus-Antigen beschichtet sind, zusammengebracht. Sind CMV-Antikörper in der Probe vorhanden, binden diese an die CMV-Antigene. Weiter wird der Antigen-Antikörper-Komplex mit einem Konjugat aus Anti-Human-IgG und alkalischer Phosphatase zusammengebracht, welches den Komplex erneut bindet. Nun wird das Substrat 4-Methylumbelliferyl-Phosphat hinzu gegeben und die Bildungsrate des Fluoreszenzproduktes kann dann mittels eines optischen Messsystems gemessen werden.

3.2.5 Lues

Lues ist eine durch die Spirochäte *Treponema pallidum* ausgelöste chronische Infektionskrankheit, die zu den sexuell übertragbaren Erkrankungen gehört (Lukehart, 2001). Lues-Erkrankungen unterliegen einer nicht namentlichen Meldepflicht an die Gesundheitsbehörde. Nach wie vor ist die Testung auf Lues bei allen Spendern obligat, unter anderem auch wegen der relativ hohen Co-Inzidenz mit HIV-Infektionen.

3.2.5.1 *Treponema pallidum* Partikel-Agglutinationstest (TP-PA)

Der *Treponema pallidum* Partikel- Agglutinationstest (TP-PA) wird als Screeningtest bei jeder Spende in dem Institut für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin durchgeführt.

Hintergrund des Tests ist eine indirekte Partikelagglutination bei Anwesenheit von Antikörpern gegen *Treponema pallidum*. Dabei werden Gelatinepartikel, die mit gereinigtem *Treponema pallidum* beschichtet sind, mit der zu untersuchenden Probe zusammengebracht. Diese agglutinieren in Anwesenheit von *Treponema-pallidum*-Antikörpern. Bei einem Titer > 1: 80 beziehungsweise sichtbarer Agglutination ist die Probe als positiv anzusehen und muss – nach erneuter Testung für weitere Untersuchungen – an das Institut für Hygiene weitergeleitet werden (SOP, QK 4.03.10, 2005).

3.2.5.2 Fluoreszenz-*Treponema*-Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs)

Bei positivem TP-PA wird als Bestätigungstest in der Abteilung für Hygiene der Fluoreszenz-*Treponema*-Antikörper-Absorptionstest (FTA-Abs) durchgeführt. Dies ist ein Western-Blot-Verfahren. Eine Festphase wird mit pathogenen *Treponemen* des Nichols-Stammes beschichtet. Nun wird das zu untersuchende Serum hinzu gegeben. Sind Antikörper gegen *Treponema* im Serum vorhanden, kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper Komplexen, die mittels fluoreszenzfarbstoffmarkierter Anti-Humanglobulinserum-Antikörper dargestellt werden können.

Sowohl der TP-PA, als auch der FTA-Abs-Test weisen spezifisch Antikörper nach, die gegen *Treponema pallidum* gerichtet sind. Dies kann zum einen reaktiv, drei bis vier Wochen nach akuter Infektion, oder auch Jahre nach Ausheilung im Sinne einer „Serumnarbe“ zu werten sein. Daher muss, wenn beide Tests positiv ausfallen, zur Beurteilung der Aktivität der Infektion der Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test im Rahmen der klinischen Betreuung durchgeführt werden.

3.3 Datenbearbeitung und Auswertung

Die Abfrage der Daten erfolgte aus der ESB-Datenbank des Instituts für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin. In dieser Datenbank sind seit dem 16. Juli 1998 alle Spenden gespeichert. Die Stammdaten der Spender mit Spendernummer und die aus jeder Spende entstandenen Blutprodukte mit der jeweiligen Konservennummer sind hier vermerkt. Ebenso werden die Blutgruppe, der Infektionsstatus und weitere, für diese Arbeit nicht relevante Merkmale, dokumentiert.

Ausgewertet und dargestellt wurden die Daten mit Hilfe des Datenverarbeitungssystems Microsoft Excel. Die Daten über infektiöse Spender wurden weiter mit der Software SPSS verarbeitet und statistisch ausgewertet.

Bei der Bestimmung des Migrationshintergrundes in Zusammenhang mit den viralen Hepatitiden wurde sich an die Namensgebung der Spender gehalten. Nur Namen, die eindeutig, sprich durch Vor- und Zuname, auf eine ausländische Herkunft schließen ließen, wurden dieser Gruppe zugeordnet.

Bei der Bestimmung des Wohnortes wurde eine Einteilung nach Großstadt, Kleinstadt und ländlicher Region vorgenommen. Eine Großstadt hat definitionsgemäß mehr als 100.000 Einwohner. Dazu zählen in der untersuchten Region nur Saarbrücken sowie Kaiserslautern. Als Kleinstadt wurden Städte mit Einwohnerzahlen zwischen 20.000 und 100.000 gewertet, wie unter anderen Homburg, Zweibrücken oder Neunkirchen. Alle anderen Orte mit Einwohnerzahlen kleiner 20.000 wurden als ländliche Region bezeichnet.

Als Beobachtungszeitraum für die Erhebung aller vorgenannten Parameter werden die Jahre 1999 bis 2006 festgelegt (8-Jahres Zeitraum). Bezogen auf die Infektionsparameter wird die Datenerhebung um den Zeitraum der Jahre 2007 bis 2010 erweitert (insgesamt 12-Jahres Zeitraum).

4 Ergebnisse

4.1 Datenbank – Demographische Daten des Spenderkollektivs

Die Datenbank erfasst Blutspenden und Spenden von Blutprodukten seit dem 16.Juli 1998. Die Auswertung wurde vom 01.Januar 1999 bis zum 31.Dezember 2006 vorgenommen.

In diesem Zeitraum konnten 80.522 Spenden verzeichnet werden, von denen 70.532 Spenden durch Dauerspender erfolgten und 9.990 durch Erstspender, beziehungsweise Erstspendewillige.

Von den Dauerspenden waren in diesem 8-Jahres-Zeitraum 43.960 Spenden durch männliche Spender und 26.572 Spenden durch weibliche Spender erbracht.

Auf die einzelnen Jahre verteilen sich die Dauerspenden nach Geschlecht wie in Abbildung 1 dargestellt.

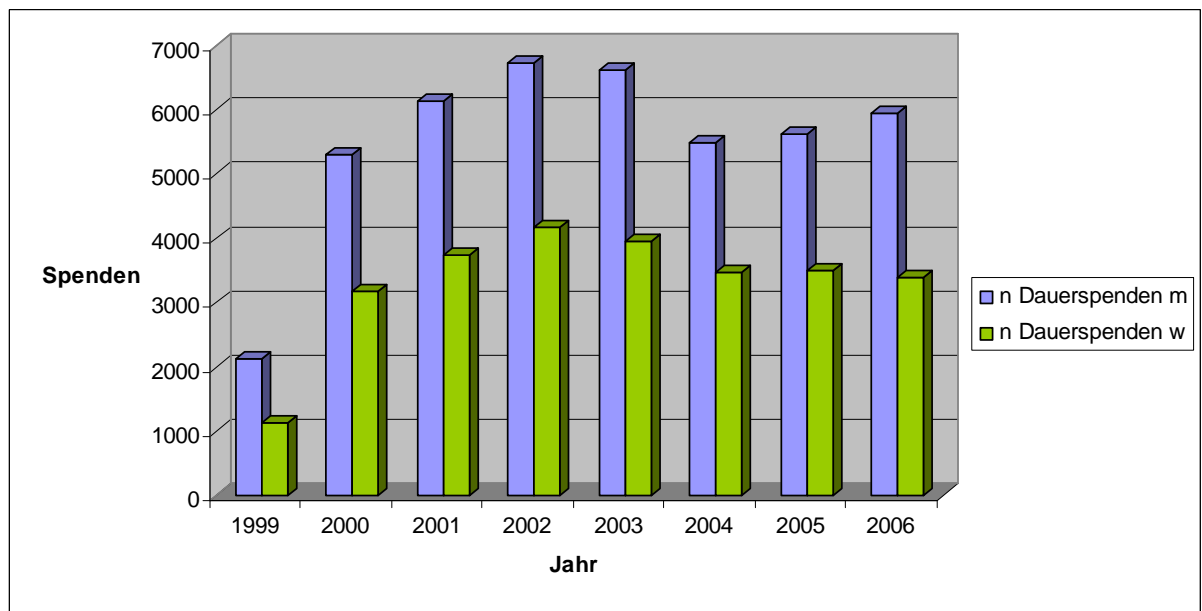


Abb. 1: Verteilung der Dauerspenden nach männlichen/ weiblichen Spendern von 1999 bis 2006 aus der Blutspendeeinheit des UdS

Bei den Erstspenden stammten von den insgesamt 9.990 eingegangenen Spenden 4.812 von männlichen Spendern und 5.178 von weiblichen Spendern. Die Verteilung der Erstspenden nach Geschlecht in den einzelnen Jahren zeigt Abbildung 2.

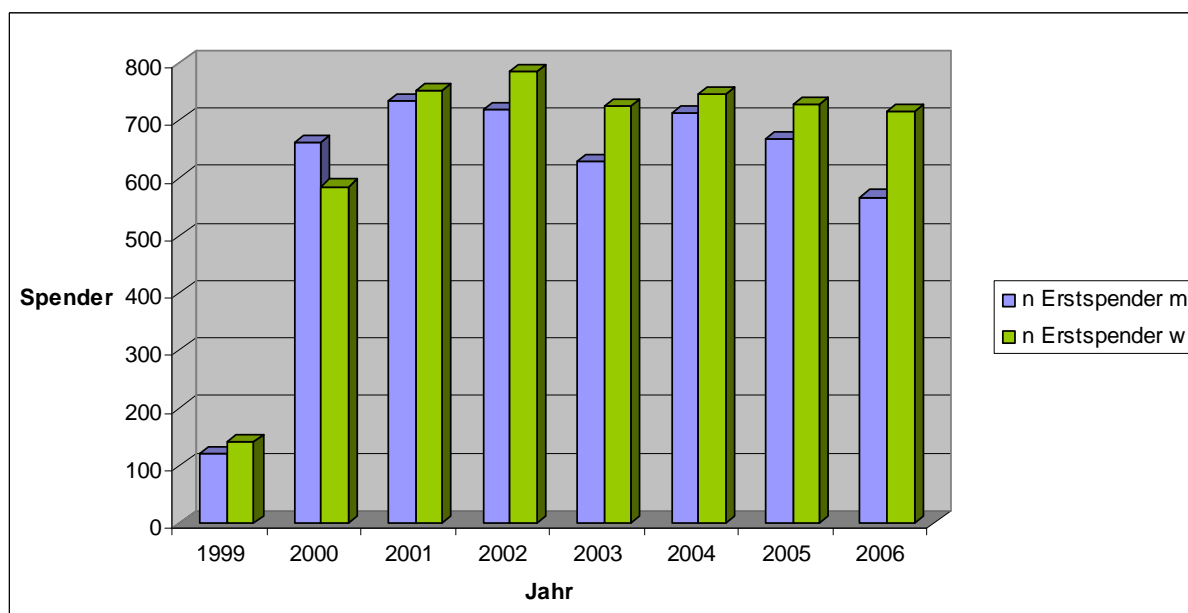


Abb. 2: Verteilung der Erstspender nach männlichen/ weiblichen Spendern von 1999 bis 2006 aus der Blutspendeeinheit des UdS

Die Erhebung wurde im Hinblick auf die Infektionsparameter um die Jahre 2007 bis 2010 erweitert. Diese umfassen weitere 40.926 Spenden, bestehend aus 4.339 Erstspenden und 36.587 Dauerspenden. Somit umschließt der Beobachtungszeitraum insgesamt zwölf Jahre und umfasst eine Gesamtzahl von 121.448 Blutspenden, bestehend aus 14.329 Erstspenden und 107.119 Dauerspenden.

4.2 Infektionen

4.2.1 HIV

Insgesamt ist eine Infektion mit HIV in der Normalbevölkerung selten. In der Spenderpopulation findet man unter den Erstspendewilligen, relativ gesehen, häufiger HIV-positive Individuen als in der Gruppe der Dauerspenden.

In der Gruppe der Dauerspenden finden sich in dem Zeitraum von 1999 bis 2006 zwei Serokonversionen, das heißt zwei positive Reaktionen auf HIV-Antikörper bei insgesamt 70.532 Dauerspenden. In den Jahren 1999 und 2005 fand sich jeweils ein positiv getesteter männlicher Spender. Das entspricht einem Anteil von 0,0028% und einer Serokonversionrate von 2,83 pro 100.000 Dauerspenden pro acht Jahre. In den Jahren 2007 bis 2010 wurden keine weiteren HIV-Antikörper-positive Dauerspenden

(von 36.587 Spenden insgesamt) beobachtet, so dass der Anteil bei allen Dauerspendern der Jahre 1999 bis 2010 nunmehr bei 0,0019% liegt, entsprechend einer Serokonversionsrate von 1,87 pro 100.000 Spenden über zwölf Jahre.

Bei den Erstspendewilligen gab es in dem Untersuchungszeitraum drei HIV-Antikörper-Positive aus der Gesamtspenderzahl von 9.990. Im Jahr 2001 sowie 2005 betrifft dies jeweils einen weiblichen Spender und im Jahre 2005 zusätzlich noch einen männlichen Spender. Dies entspricht einem Anteil von 0,03% aller Erstspenden zwischen 1999 und 2006. Die 8-Jahresprävalenz liegt bei 30,03 pro 100.000 Erstspender.

In der erweiterten Datenerhebung für die Jahre 2007 bis 2010 wurden bei weiteren 4.339 Erstspendern keine positiven HIV-Antikörper nachgewiesen. Somit ergeben sich für die Jahre 1999 bis 2010 bei insgesamt 14.329 Erstspendern drei positive HIV-Antikörper-Befunde mit einem Anteil von 0,021%, entsprechend einer 12-Jahresprävalenz von 20,94 pro 100.000 Erstspender.

Der prozentuale Anteil der HIV-Antikörper-positiven Spenden in den einzelnen Jahren bis 2006 ist in Abbildung 3 dargestellt.

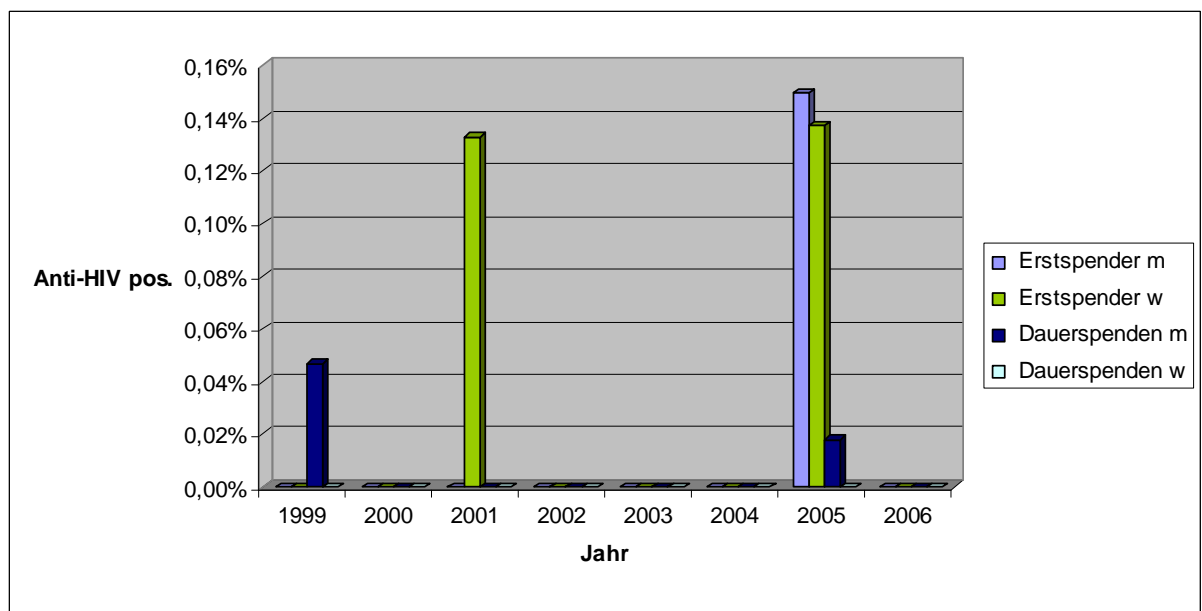


Abb. 3: Prozentualer Anteil der Anti-HIV-positiven Erstspender beziehungsweise Dauerspender in Bezug auf das Gesamtspendekollektiv des UdS 1999 bis 2006

Die HIV-DNA-Testung wird im Mini-Pool-Verfahren durchgeführt. Die Ausnahme bilden die Fälle, bei denen eine positive Antikörperreaktion festgestellt wurde, die dann gesondert nachuntersucht werden. Es wurden bei HIV-Antikörper-negativen Individuen keine HIV-DNA-positiven Fälle nachgewiesen.

4.2.2 Hepatitis-C-Virus

In der Gruppe der Dauerspender finden sich in dem gesamten Untersuchungszeitraum neun HCV-Antikörper-Positive der insgesamt 70.532 Dauerspender. Dies betrifft ausschließlich männliche Spender. Der Anteil an der Gesamtzahl der Dauerspender beträgt 0,013%. Dies entspricht einer 8-Jahres-Serokonversionsrate von 12,8 pro 100.000 Spenden.

In der Gruppe der Erstspendewilligen finden sich 28 Individuen mit positiver Reaktion auf den Anti-HCV-Suchtest bei insgesamt 9.990 Blutentnahmen. Davon sind 13 Spender Männer und 15 Frauen. Dies entspricht einem Mittelwert von 0,288% an der Gesamtzahl der Erstspender, was einer 8-Jahres-Prävalenz von 280,3 pro 100.000 Spender gleichkommt.

Die Verteilung der Anti-HCV-Positiven über die einzelnen Jahre in der Gruppe der Dauerspender, beziehungsweise Erstspender, zeigt die Abbildung 4.

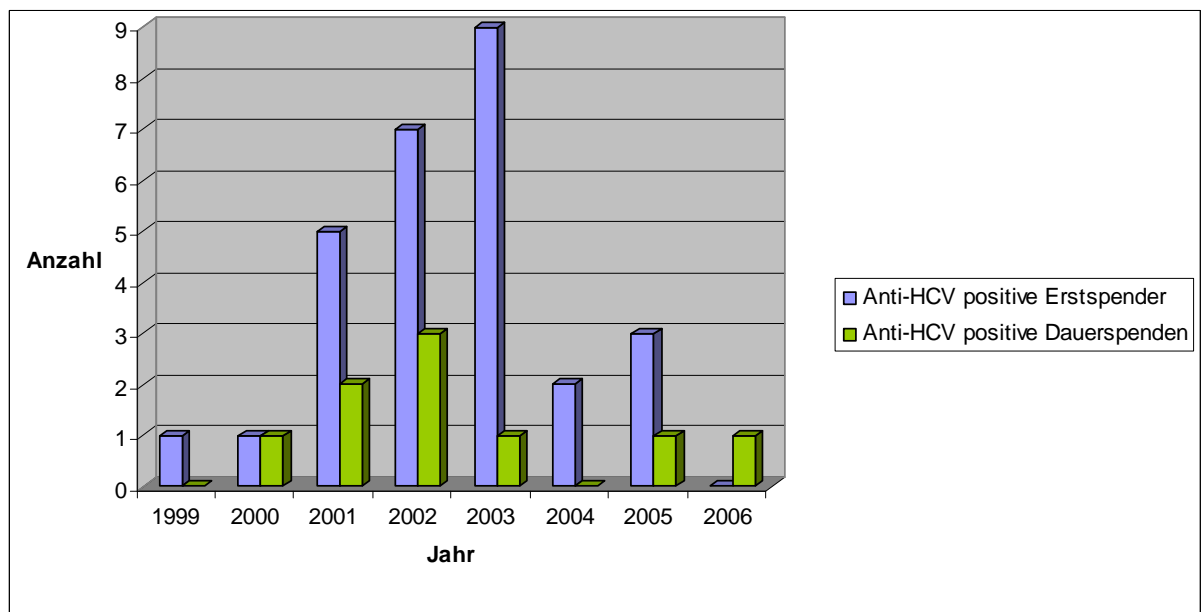


Abb. 4: Anti-HCV-positive Erstspender und Dauerspender des UdS im Jahresverlauf 1999 bis 2006

Die erweiterte Datenerhebung für die Jahre 2007 bis 2010 ergab bei einem Erstspender einen positiven HCV-Antikörperbefund. Somit reduziert sich der Anteil auf 0,202% bei Erstspendern für die Jahre 1999 bis 2010, entsprechend einer Serokonversionsrate von 202,39 pro 100.000 Erstspender pro 12 Jahre. Die entsprechenden Werte für die Dauerspender mit keinem Fall von positiven HCV-

Antikörpern in den Jahren 2007 bis 2010 sind ein Anteil von 0,008% und eine 12-Jahres-Serokonversionsrate von 8,4 pro 100.000 Dauerspenden.

Die HCV-NAT-Testung wird im Mini-Pool-Verfahren durchgeführt. Außerdem werden Antikörper-positive Individuen durch einen DNA-Nachweistest weiter untersucht.

.

4.2.3 Hepatitis-B-Virus

Das HBs-Antigen fand sich 2001 im Rahmen der Untersuchung von 70.532 Dauerspenden bei einem männlichen Spender. Dies entspricht einem Anteil von 00014% der Dauerspenden. Die 8-Jahres-Serokonversionsrate liegt demnach bei 1,41 pro 100.000 Spenden.

Antikörper gegen das HBc-Antigen ließen sich bei 14 Spendern der Dauerspendengruppe nachweisen. Davon entfallen zehn Infektionen auf männliche und vier auf weibliche Spender. Das entspricht 0,019% des Gesamtkollektivs.

Nur ein Dauerspender hatte sowohl Antikörper gegen HBc-Antigen als auch das HBs-Antigen, das entspricht einem Anteil von 0,0014% und einer 8-Jahres-Serokonversionsrate von 1,41 pro 100.000 Spenden. Die Verteilung des HBs-Antigens und der HBc-Antikörper in der Gruppe der Dauerspenden ist in Abbildung 5 dargestellt.

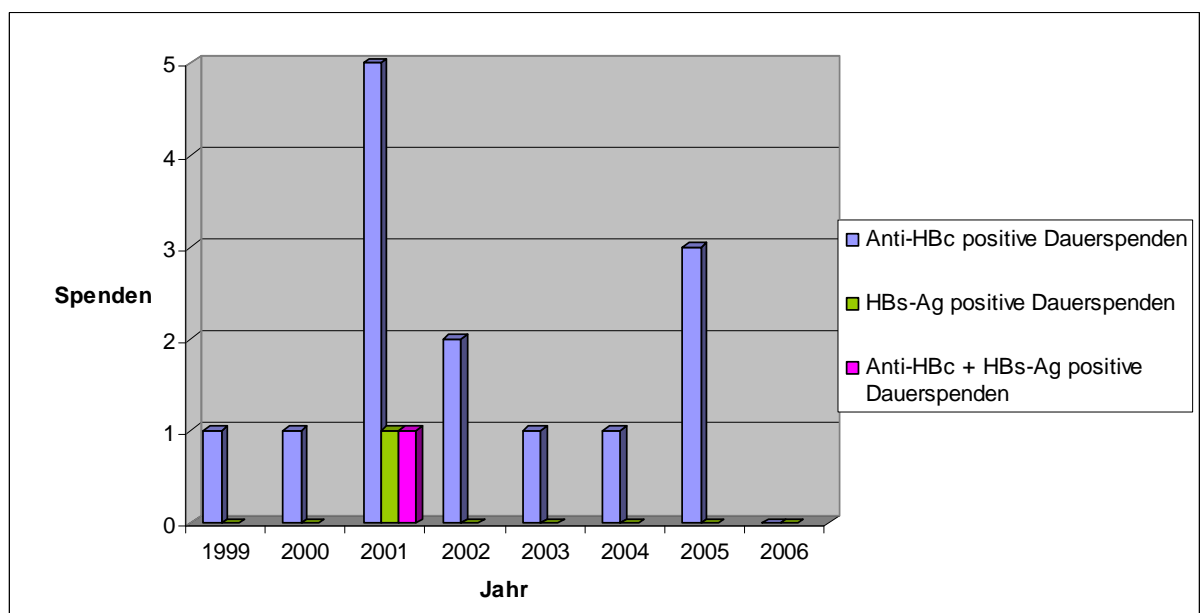


Abb. 5: HBs-Ag- und Anti-HBc-positive Dauerspenden über die Jahre 1999- 2006 des UdS.

In der Gruppe der Erstspender wurde HBs-Antigen bei 19 Spendern nachgewiesen, das entspricht einem Anteil von 0,19%. Davon sind neun der Betroffenen männlich, zehn Spender weiblich.

Antikörper gegen das HBc-Antigen waren hingegen bei 154 der Erstspendewilligen nachzuweisen. Davon sind 80 Männer und 74 Frauen. Das kommt einem Anteil von 1,54% der Gesamtgruppe der Erstspender gleich.

Die Anzahl derer, die sowohl Antikörper gegen HBs, als auch gegen HBc- Antigen zeigen, beläuft sich auf 16 Erstspender. Dies entspricht einem Anteil von 0,16%. Das ergibt eine 8-Jahres-Prävalenz von 160,16 pro 100.000 Spender. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 6 dargestellt.

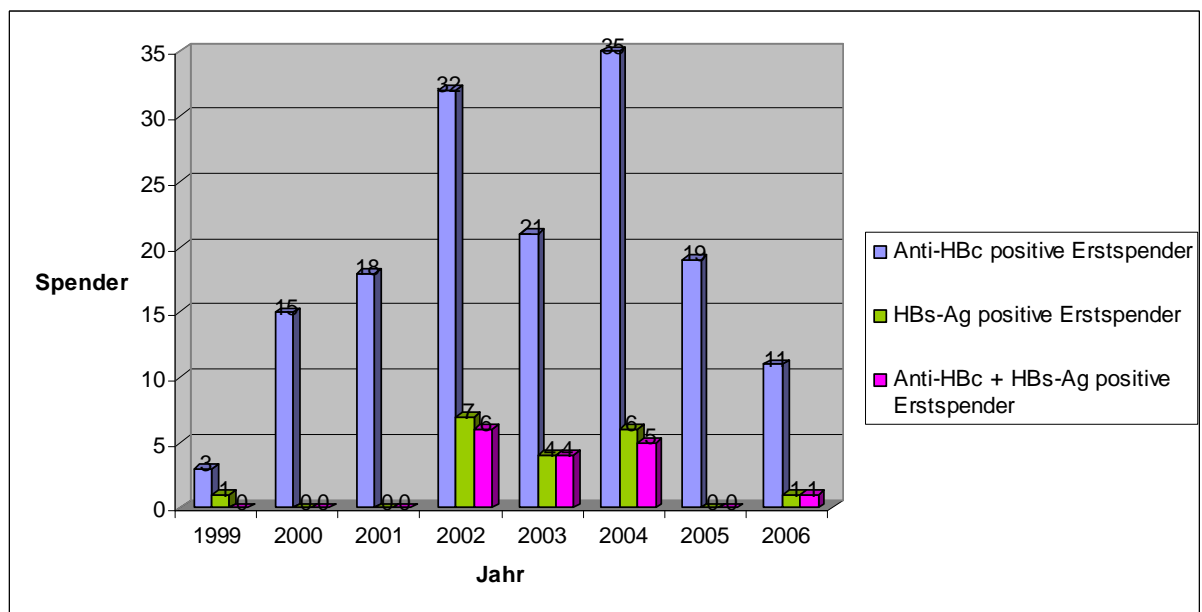


Abb. 6: Erstspender des UdS mit Hepatitis-AK über die Jahre 1999-2006. HBs-Ag vs Anti-HBc

Tabelle 1 zeigt jeweils für Dauerspender und Erstspender die Antikörperreaktionen auf Anti-HBc und Hbs-Antigen in Relation zueinander.

	Erstspender 1999 – 2006	Dauerspender 1999 – 2006
Anti-HBc-positiv und HBs-Ag-positiv	16 (3 Fälle 2007-2010)	1
Anti-HBc-positiv und HBs-Ag-negativ	138 (62 Fälle 2007-2010)	13 (3 Fälle 2007-2010)
Anti-HBc-negativ und HBs-Ag-positiv	3 (3 Fälle 2007-2010)	0
Anti-HBc-negativ und HBs-Ag-negativ	9849	70519

Tab. 1: Anzahl der HBs-Ag-Positiven und Anti-HBc-Positiven im Verhältnis zueinander 1999-2006 nach Erstspendern und Dauerspender des UdS. Ergänzt um die Fälle 2007-2010

Bei der erweiterten Datenerhebung für die Jahre 2007 bis 2010 wurden bei drei von 4.339 Erstspendern ein HBs-Ag und Anti-HBc positiver Befund nachgewiesen. In Verbindung mit den vorgenannten Ergebnissen liegt somit für diese Konstellation insgesamt ein Anteil von 0,13% vor. Dies entspricht einer 12-Jahres-Prävalenz von 132,6 pro 100.000 Spenden. Weitere Ergebnisse der Jahre 2007 bis 2010 für die sonstigen Konstellationen zeigen die Tabellen 1 und 2.

Abbildung 7 stellt den Anteil Hepatitis-B- und/ oder Hepatitis-C-Positiver mit, beziehungsweise ohne Migrationshintergrund dar.

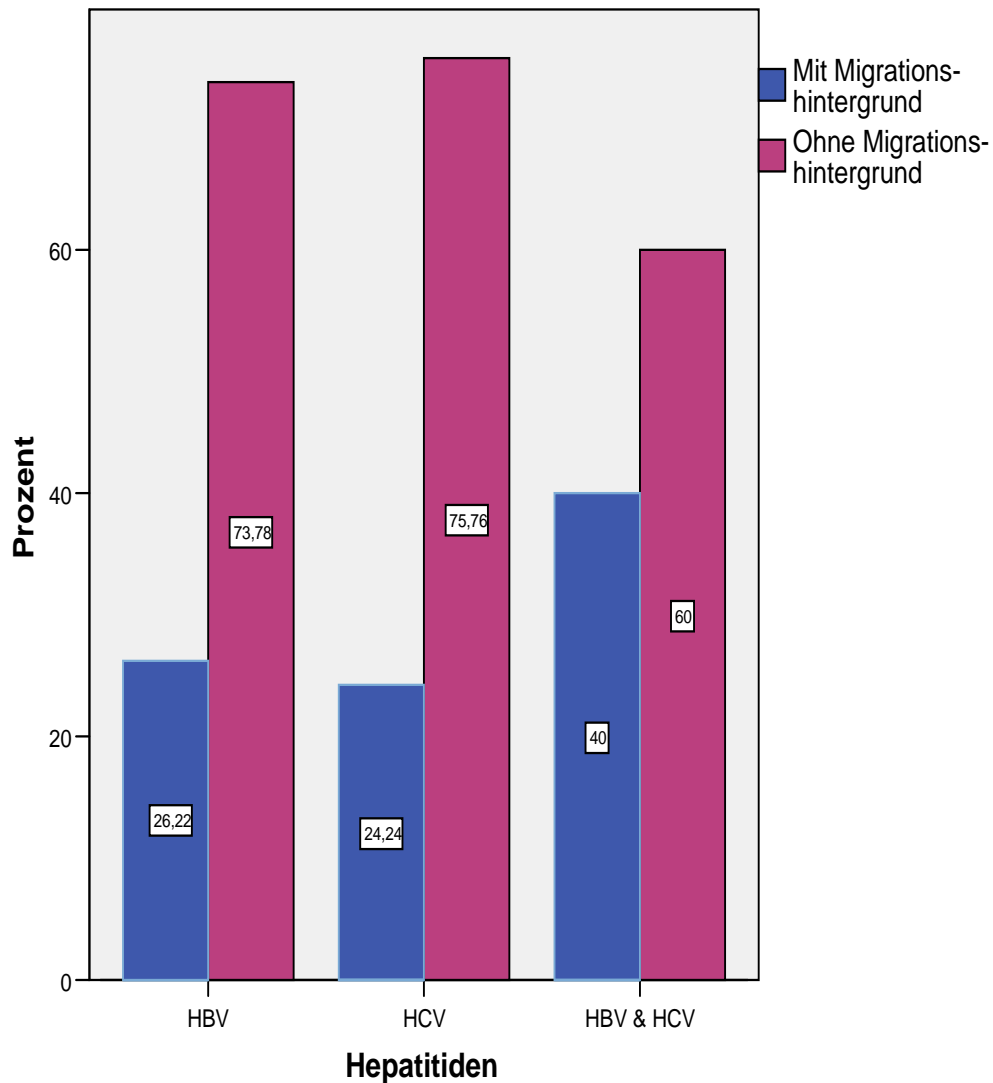


Abb. 7: Prozentualer Anteil der HCV- und HBV-Positiven mit beziehungsweise ohne Migrationshintergrund des UdS

Bei den HBV-Positiven – sowohl der HBs-Ag als auch der Anti-HBc-Positiven – sind 26,2% mit eindeutigem Migrationshintergrund, in der Gruppe der HCV-Positiven sind es 24,4%. Bei den Doppelinfektionen mit HBV und HCV haben 40% einen Migrationshintergrund. Allerdings beträgt die Fallzahl der Spender, bei denen sich sowohl HCV als auch HBV nachweisen ließ, insgesamt nur fünf Individuen.

4.2.4 Cytomegalie-Virus

Die Durchseuchungsrate mit CMV liegt in Mitteleuropa, je nach Literatur, zwischen 40% und 70%. In der untersuchten Spenderpopulation fanden sich bei den Dauerspenden 61,51% CMV-negative Spenden. Das entspricht 43.388 von insgesamt 70.532 Dauerspenden.

Es fällt auf, dass in den untersuchten Jahren mehr CMV-negative Spenden von Männern als von Frauen stammen. Eine Übersicht über die CMV-negativen Spenden, aufgeteilt nach Jahren und Geschlecht zeigt Abbildung 8.

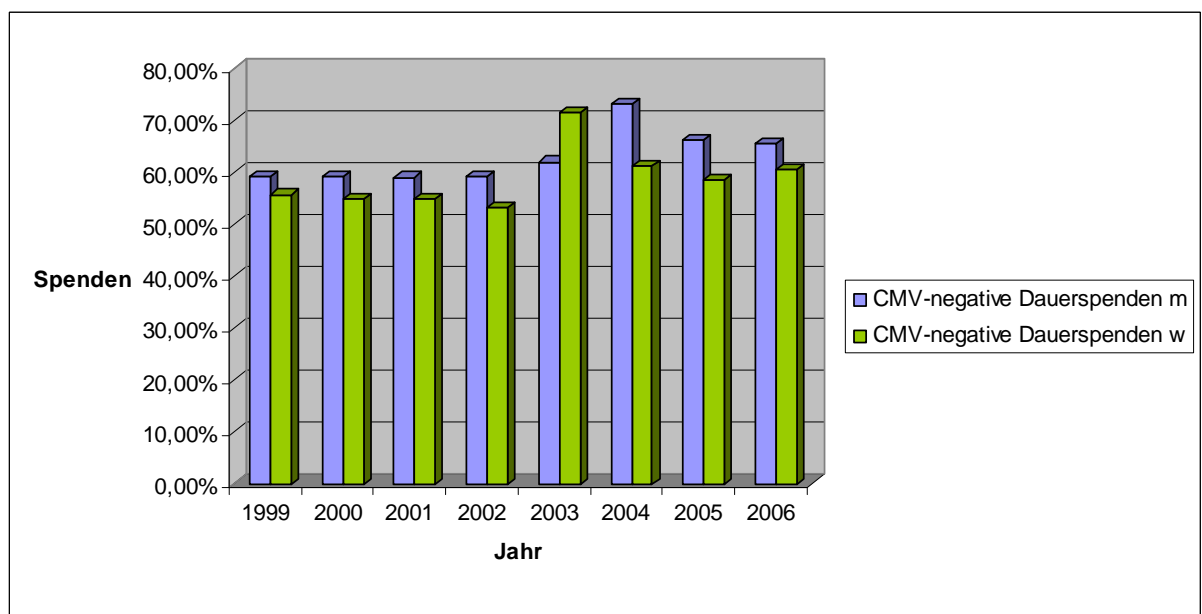


Abb. 8: CMV-negative Dauerspenden getrennt nach Jahr und Geschlecht des UdS 1999 bis 2006

Von den insgesamt 9.990 Erstspendern waren 5.246 CMV-negativ. Dies entspricht einem Anteil von 52,51%. Entsprechend sind 4.744 Spender, beziehungsweise 47,49% CMV-positiv. Pro 100.000 sind das 47.487 positive Spender. Auch hier fällt auf, dass in der untersuchten Spenderpopulation in allen Jahren, mit Ausnahme von 2003, mehr Männer CMV-negativ sind als Frauen. Eine Übersicht der CMV-negativen Erstspender, nach Geschlecht getrennt, für die Jahre 1999-2006 zeigt Abbildung 9.

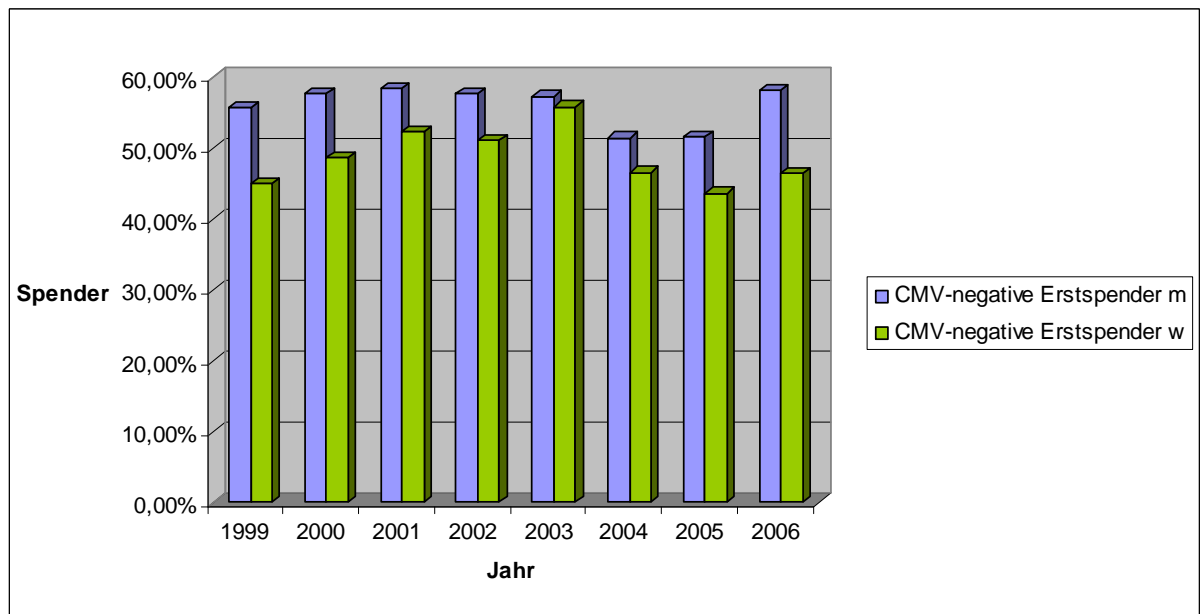


Abb. 9: Anteil der CMV-negativen Erstspender aufgeführt nach Jahr und Geschlecht des UdS 1999 bis 2006

Unterteilt man die Gruppen in Alterskategorien nach dem Alter zum Spendezeitpunkt mit den Abstufungen jünger als 20 Jahre; 21-30 Jahre; 31-40 Jahre; 41-50 Jahre; 51-60 Jahre und älter als 60 Jahre, so zeigt sich, dass die Durchseuchung in der Bevölkerung mit zunehmendem Alter steigt. Dies ist in Abbildung 10 dargestellt.

Bei der erweiterten Datenerhebung für die Jahre 2007 bis 2010 ergibt sich mit 1.467 pro 4.339 CMV-Antikörper-positiven Erstspendern ein Anteil von 33,81%, ein im Vergleich niedrigerer Wert. Bei der Gruppe der Dauerspenden mit 15.204 CMV-positiven Fällen bei 36.587 Dauerspenden, entsprechend einem Anteil von 41,56%, zeigt sich keine wesentliche Änderung zum vorausgegangenen Zeitraum.

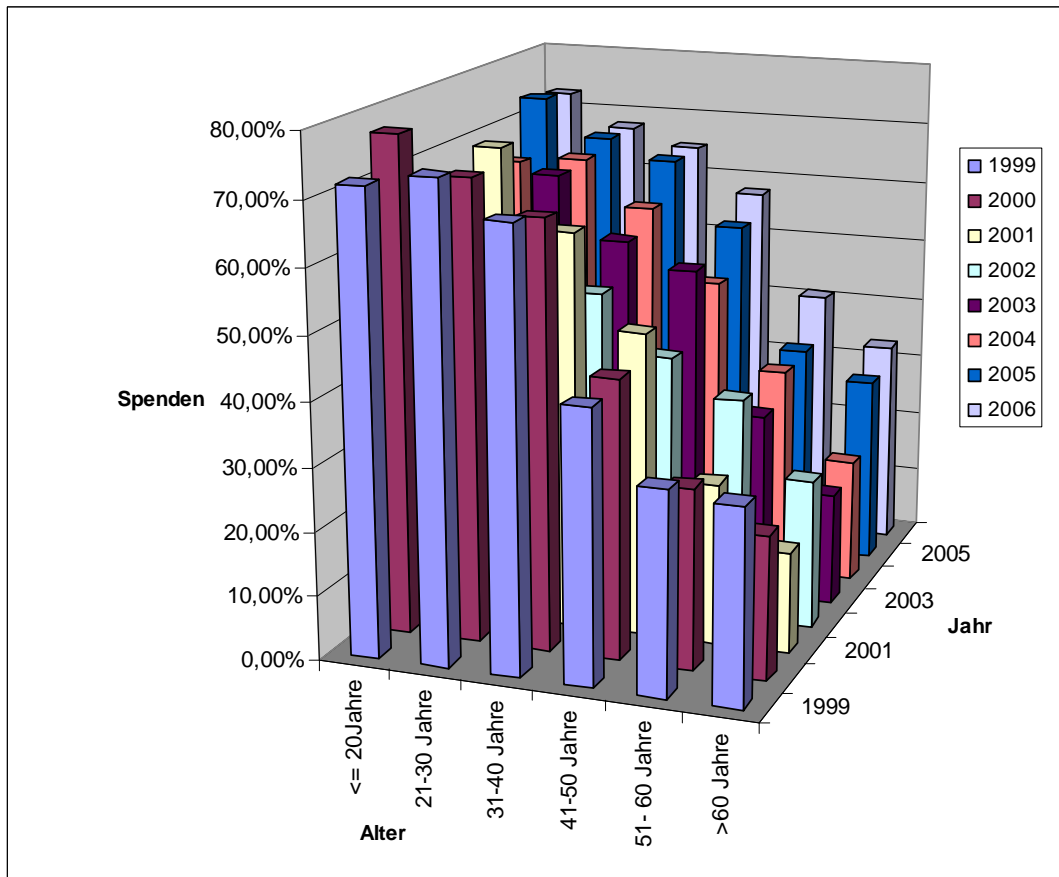


Abb. 10: Anteil CMV-negativer Dauerspenden kumulativ über 8 Jahre aufgeteilt in Altersgruppen des UdS

Die gleiche Abnahme des CMV-negativen Anteils an der Gesamtpopulation bei steigendem Alter zeigt sich bei den Erstspendern, wie in Abbildung 11 dargestellt.

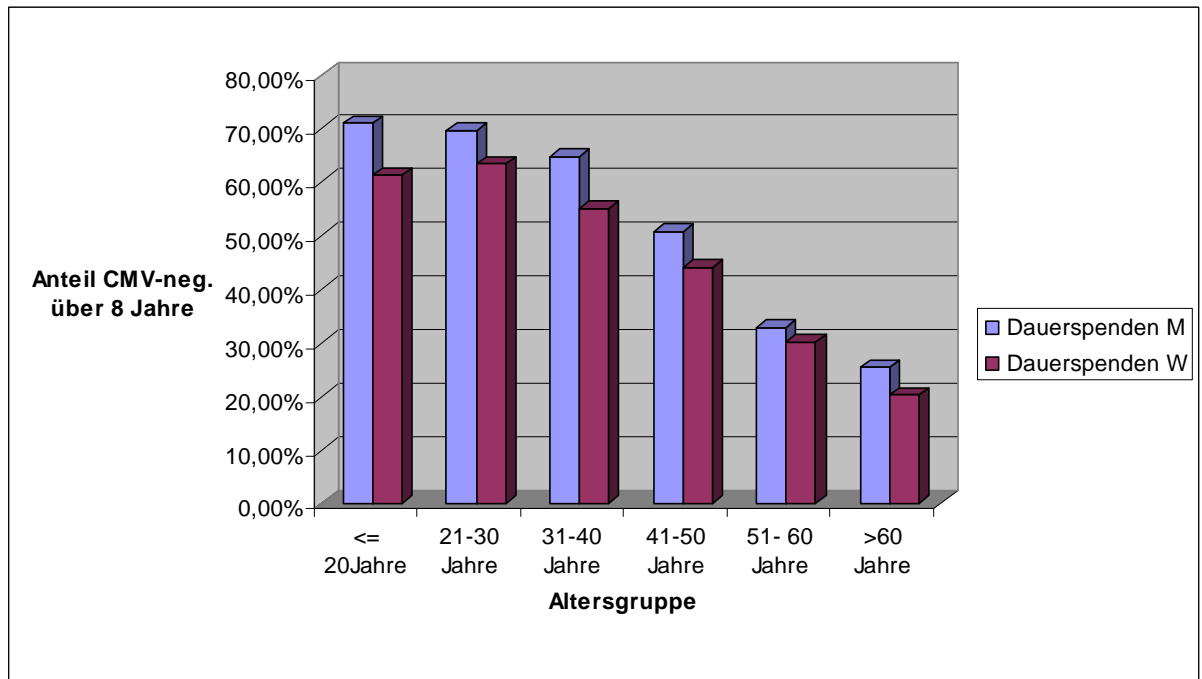


Abb. 11: Anteil CMV-negativer Spender, aufgeteilt nach Alterskategorien in der Gruppe der Erstspender des UdS 1999 bis 2006

4.2.4.Lues

Infektionen mit *Treponema pallidum* sind heute in Westeuropa selten. In der Spenderpopulation findet sich bei den Dauerspenden in dem 8-Jahres-Zeitraum keine Lues-Infektion unter den insgesamt 70.532 Spenden.

Bei den insgesamt 9.990 Erstspendern wurden vier Infektionen mit *Treponema pallidum* nachgewiesen. Dies entspricht einem Anteil von 0,04% beziehungsweise 40,04 pro 100.000 Spender. Drei dieser Spender sind weiblich und ein Spender ist männlich.

Der Anteil der TP-PA- und FTA-Abs-positiven Erstspender über die Jahre verteilt, ist in Abbildung 12 dargestellt.

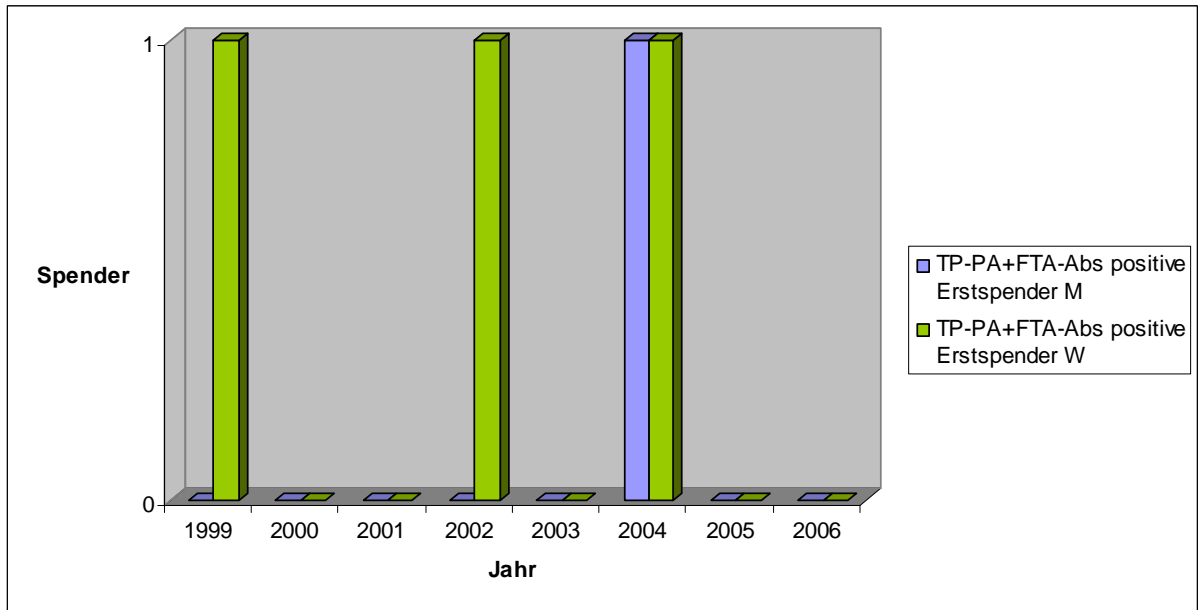


Abb. 12: Anteil der TP-PA und FTA-Abs-positiven Erstspender nach Jahr und Geschlecht des UdS 1999 bis 2006 (M: Männer, F: Frauen)

Bei der erweiterten Datenerhebung für die Jahre 2007 bis 2010 wurden insgesamt vier Lues Infektionen nachgewiesen, mit einem Fall bei 4.339 Erstspendern und drei Fällen bei 36.587 Dauerspenden, hierunter eine aktive Erkrankung bei einem Dauerspender. Die Ergebnisse für den 12-Jahreszeitraum von 1999 bis 2010 ändern sich somit folgendermaßen: Der Infektionsanteil bei den Erstspendern liegt bei 0,035% beziehungsweise bei einer Serokonversionsrate von 34,9 pro 100.000 Erstspender und bei 0,003% beziehungsweise 2,8 pro 100.000 bei den Dauerspenden.

4.3 Infektionshäufigkeit und regionale Bevölkerungszugehörigkeit

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Erhebungszeitraum der Jahre 1999 bis 2006.

Die Saarpfalz-Region, im Speziellen das Einzugsgebiet des Blutspendedienstes der Universitätsklinik Homburg, ist eine eher ländliche Region. Abbildung 13 zeigt die Verteilung aller Hepatitis-Positiven, Dauerspenden wie Einzelspender, auf die Kategorien Großstadt, Kleinstadt und ländliche Region aufgeteilt.

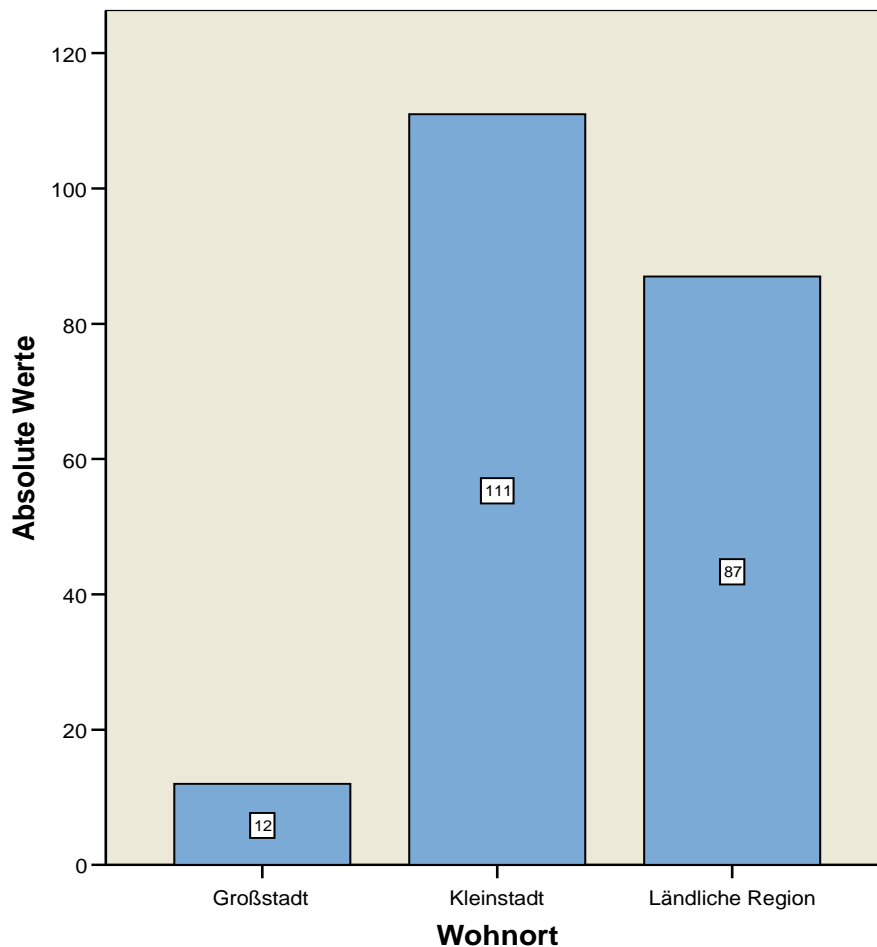


Abb. 13: Verteilung der Hepatitis-Positiven nach Wohnort kumulativ über 8 Jahre in der Saarpfalz-Region (HCV und HBV)

Hier zeigt sich, dass der Hauptanteil der positiv getesteten Spender aus einer Kleinstadt sowie aus ländlichen Regionen kommt, was der geschätzten Normalverteilung der Spender insgesamt entspricht.

Abbildung 14 gibt den Wohnort der HCV- und HBV-Positiven wieder. Es zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie in der vorangegangenen Abbildung.

HIV und Lues wurden aufgrund der geringen Fallzahlen und somit mangelnden Aussagekraft nicht in die Abbildung einbezogen.

Bei den HIV-positiven Individuen kamen drei der insgesamt fünf Infizierten aus einer Kleinstadt, zwei aus einem ländlichen Gebiet. Bei den Luesinfizierten kamen drei der insgesamt vier Positiven aus einer Kleinstadt, einer aus einem ländlichen Gebiet.

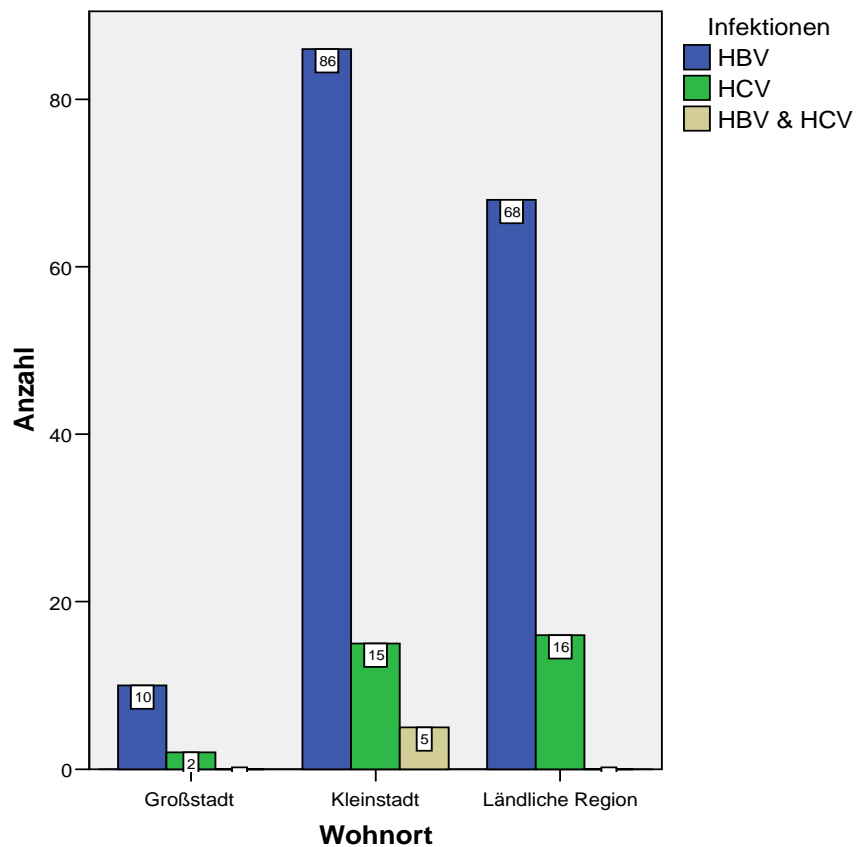


Abb. 14: Verteilung der Infektionen nach Wohnort kumulativ über 8 Jahre

4.4. Altersverteilung

Die Altersverteilung nach den unterschiedlichen Infektionen zeigt Abbildung 15. Es wurde zur besseren Übersicht der prozentuale Anteil der unterschiedlichen Alterskategorien an den jeweiligen Infektionen dargestellt.

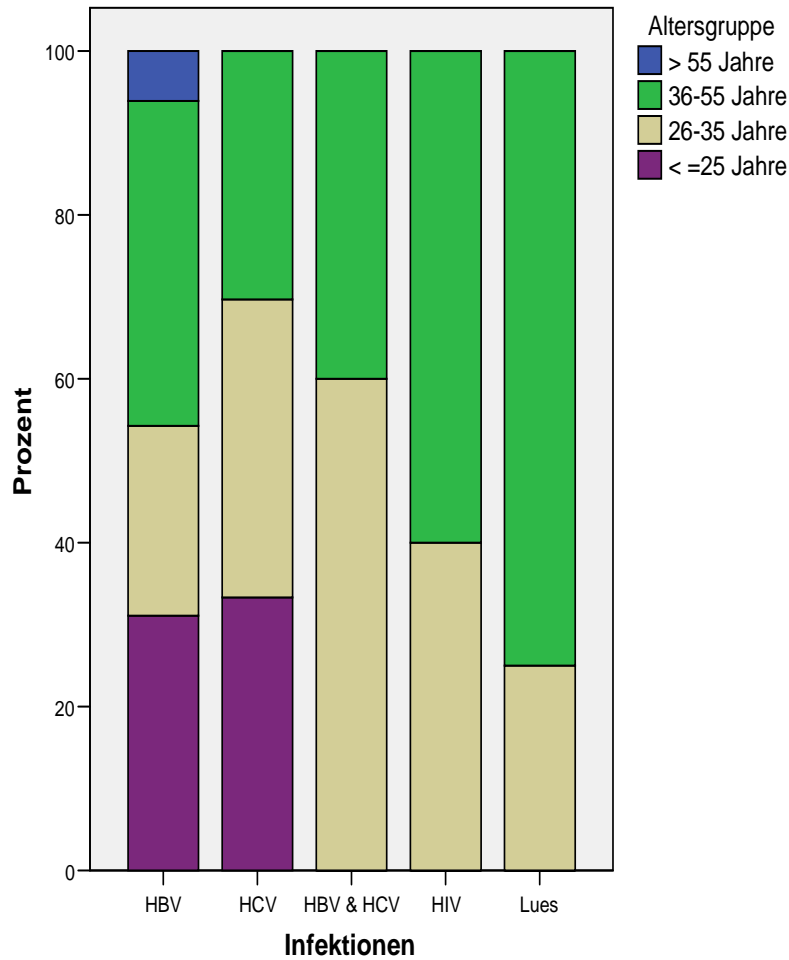


Abb. 15: Infektionen aufgeteilt nach Alterskategorien in Prozent

Es zeigt sich bei den Hepatitiden eine relativ gleichmäßige Verteilung auf die Altersgruppen, lediglich die Gruppe der über 55-Jährigen nimmt einen sehr geringen Anteil ein. Sowohl bei HIV, als auch bei Lues verteilen sich die positiv getesteten Individuen auf die 26- bis 55-Jährigen.

4.5 Infektionsparamter der Blutspenden in den Jahren 2007 bis 2010

Die Ergebnisse der Infektionsparameter aus der erweiterten Datenerhebung der Blutspenden für die Jahre 2007 bis 2010 sind in der Tabelle 2 dargestellt.

2007-2010	Gesamtzahl Spender/n	Erstspender	Dauerspender	Aktive Erkrankung	V.a. Seronarbe
	40.926	4.339	36.587		
HIV-AK positiv	0	0	0		
HCV-AK positiv	1	1	0	1 Erstspender	
Lues	4	1	3	1 Dauerspender	2 Dauerspender 1 Erstspender
HBs-Ag	0	0	0		
Anti-HBc	65	62	3*		65
HBs-Ag+ Anti-HBc	3	3	0	3 Erstspender	
CMV-AK negativ		2872	21383		
CMV-AK positiv		1467	15204		

*Spendepausen zwischen negativ oder nicht getestet bis Anti-HBc-positiv 12, 15 und 18 Jahre

Tab. 2: Vorkommen von HIV, HCV, HBV und Lues der Blutspendeeinheit des UdS zwischen 2007 und 2010 getrennt nach Erst- und Dauerspendern

5 Diskussion

5.1 Spenderkollektiv

Die konsequente Spenderauswahl ist ein wichtiges Sicherheitskriterium bei der Vermeidung transfusionsbedingter Infektionen. Die Kriterien sind in den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ von der Bundesärztekammer und dem Paul-Ehrlich-Institut festgelegt. Zum einen werden Personen von der Spende ausgeschlossen, bei denen eine Infektion nachgewiesen wurde, die durch Blutprodukte übertragen wird, zum anderen aber auch solche, die ein erhöhtes Risikoprofil für diese Infektionen aufweisen. Das Spenderscreening mit vorausgegangener Spenderbefragung und -untersuchung ist ein wichtiges Standbein der Transfusionssicherheit. Diese ist nur durch permanente Erhebung epidemiologischer Daten und deren Bewertung zu gewährleisten, zumal zahlreiche weitere Erreger durch Bluttransfusionen übertragen werden können.

Ein Beispiel hierfür ist das West-Nil-Virus (WNV), das seit 1999 unter anderem in den USA epidemisch auftritt und transfusionsassoziiert übertragen werden kann. Vor allem für immunsupprimierte Patienten kann eine Infektion mit dem WNV kritisch bis letal verlaufen (Harrington et al, 2003). Entsprechend hat die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) das Risiko einer Übertragung des WNV durch Transfusionen so hoch bewertet, dass seit 2003 ein flächendeckendes Screening für WNV bei allen Blutspendern zum Einsatz kommt (Offergeld et al, 2003). In Deutschland werden Spender, die sich in einem Endemiegebiet aufgehalten haben, bisher nur für vier Wochen von der Spende ausgeschlossen.

Ein weiteres Beispiel in Deutschland ist der präventive Ausschluss von Personen, die sich zwischen 1980 und 1996 länger als sechs Monate in Großbritannien aufhielten und somit ein potentiell höheres Risiko hatten, mit Fleisch, welches mit BSE-Erregern (Bovine spongiforme Enzephalopathie) kontaminiert ist, in Kontakt zu kommen.

Betrachtet man die Kriterien zur Spenderauswahl im Einzelnen, wird deutlich, dass das Spenderkollektiv selektiert ist und nicht als ein Auszug aus der Normalbevölkerung gesehen werden darf. Hierfür berechnete Prävalenzen und Serokonversionen sollten optimalerweise geringer sein als in der Normalbevölkerung. So beschreibt zum Beispiel eine epidemiologische Auswertung des Robert Koch-Instituts bezüglich Infektionen bei

Blutspendern für Gesamtdeutschland, dass die Prävalenz für HCV um den Faktor 4 niedriger war als in einer untersuchten Stichprobe der Allgemeinbevölkerung (Thierfelder et al, 1999).

5.1.1 Erstspender versus Dauerspender

Die in der Datenbank gespeicherten Daten unterscheiden zwischen Erstspendern und Dauerspendern. Aus datenerhebungstechnischen Gründen ist die Aufschlüsselung der Dauerspender in die Anzahl der Spender nicht möglich. Das führt dazu, dass im Zusammenhang mit der Blutspendepopulation nicht von Inzidenzen gesprochen werden kann, sondern lediglich von Serokonversionen pro 100.000 Spenden. Dies ist ein Problem, was auch für die gesamtdeutsche Datenerhebung gilt, sodass zumindest die Zahlen von anderen Blutspendediensten zum Vergleich herangezogen werden können. Eine Auswertung der Daten für Gesamtdeutschland zwischen 1996 und 2001 zeigte, dass der Anteil der Infektionen in der Gruppe der Erstspender um den Faktor 10-100 höher war als in der Gruppe der Dauerspender (Offergeld et al, 2003). Erstspender werden zwar bei ihrem ersten Besuch in einer Blutspendeeinrichtung eingehend untersucht und aufgeklärt, dennoch kommt es immer wieder zu Erstdiagnosen unterschiedlicher Infektionskrankheiten im Rahmen einer Blutspende. Dauerspender hingegen stellen ein selektiertes Kollektiv dar, das eingehend aufgeklärt ist sowie regelmäßig serologisch getestet wird und somit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein geringeres Risikoprofil für Erstdiagnosen von Infektionskrankheiten aufweist. Die Inzidenzrate allerdings ist bei Mehrfachspendern nicht geringer als bei Erstspendern. Weiter gibt es keinen Hinweis, dass das Risikoverhalten in dieser Gruppe geringer ist (Schreiber et al, 2001).

5.1.2 Geschlechtsverteilung

Betrachtet man die Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Erstspender, so ist der Anteil der Spenderinnen geringfügig höher als die der männlichen Spender. Über die acht Jahre gesehen kamen 51,83% der Erstspenden von Frauen, was sich in etwa mit

den bundesweiten Zahlen deckt. So waren im Jahr 2003 51,6 % und im Jahr 2004 50,4 % der Erstspender in Gesamtdeutschland weiblich (Offergeld et al 2005).

Bei den Dauerspenden verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der Männer. In Homburg wurden in den acht Jahren 62,3% der Dauerspenden von Männer erbracht und nur 37,7% von Frauen. Im Bundesvergleich waren im Jahr 2003 57% der Dauerspenden und 2004 sogar 59,4% durch männliche Spender erbracht.

Die höheren Zahlen ergeben sich zum einen, weil Männer häufiger zur Spende zugelassen werden. So dürfen zum Beispiel für Vollblutspenden männliche Spender viermal jährlich, weibliche hingegen nur dreimal jährlich spenden. Zum anderen werden Frauen häufiger von einer Spende zurückgestellt, z.B. wegen eines niedrigen Hämoglobinwertes.

5.1.3 Prävalenzberechnung im Vergleich zu Gesamtdeutschland

Der Blutspendedienst der Universität des Saarlandes ist eine relativ kleine Spendeeinheit, die cirka 40% des Bedarfs an Blutprodukten der Universitätsklinik des Saarlandes deckt. Zwischen 1999 und 2006 konnten 80.522 Spenden verzeichnet werden, erweitert bis 2010 sogar insgesamt 121.448 Spenden.

Von 1999 auf 2000 stieg die Anzahl der Spenden stark an, was auf eine regionale Werbekampagne seitens der Blutspendeeinrichtung zurückzuführen ist.

Bei einem Teil der untersuchten Infektionen findet man sehr geringe Inzidenzen und Prävalenzen, sodass die Fallzahlen in Homburg in Bezug auf diese Infektionen als eher klein anzusehen sind. Daher war eine Berechnung der Jahres-Prävalenz wie auch der Serokonversionen pro Jahr nicht möglich. Stattdessen wurden die aufgetretenen Infektionen zunächst für den 8-Jahreszeitraum zusammengefasst und auf die Gesamtspendenzahl, getrennt nach Erstspendern beziehungsweise Dauerspenden, bezogen. So kann ein Vergleich mit Daten anderer Arbeiten in diesem Zeitraum angestellt werden.

Die in unserem Institut zusätzlich erhobenen Infektionsparameter der Jahre 2007 bis 2010 lassen sich derzeit noch nicht mit den Daten von Gesamtdeutschland vergleichen, da bisherige Veröffentlichungen lediglich den Stand bis zum Jahr 2006 umfassen (Willand et al, 2008).

5.2 Infektionen

Die Infektionen, die gemäß Transfusionsgesetz an das Robert Koch-Institut gemeldet werden müssen, sind im Wesentlichen die, die in dieser Untersuchung abgehandelt werden: HIV, HCV, HBV und Lues.

Lediglich die Infektionsdaten für CMV, die optional untersucht werden, nehmen einen Sonderstatus ein und werden in den gängigen Veröffentlichungen nicht berücksichtigt.

Abbildung 16 trägt die Prävalenzen pro 100.000 Erstspender von den Jahren 1999 bis 2006 für Gesamtdeutschland zusammen (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

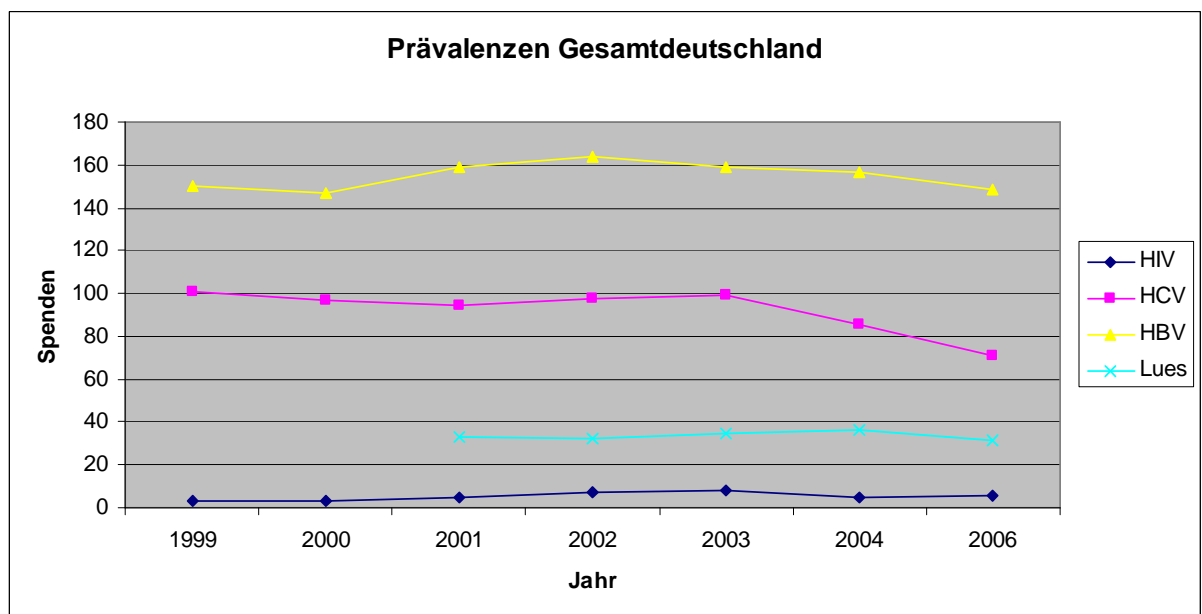


Abb.16: Prävalenzen pro 100.000 Erstspender für HIV, HCV, HBV und Lues für Gesamtdeutschland zwischen 1999 und 2006

Analog dazu zeigt Abbildung 17 die Serokonversionsraten pro 100.000 Spenden aus der Gruppe der Dauerspender für Gesamtdeutschland.

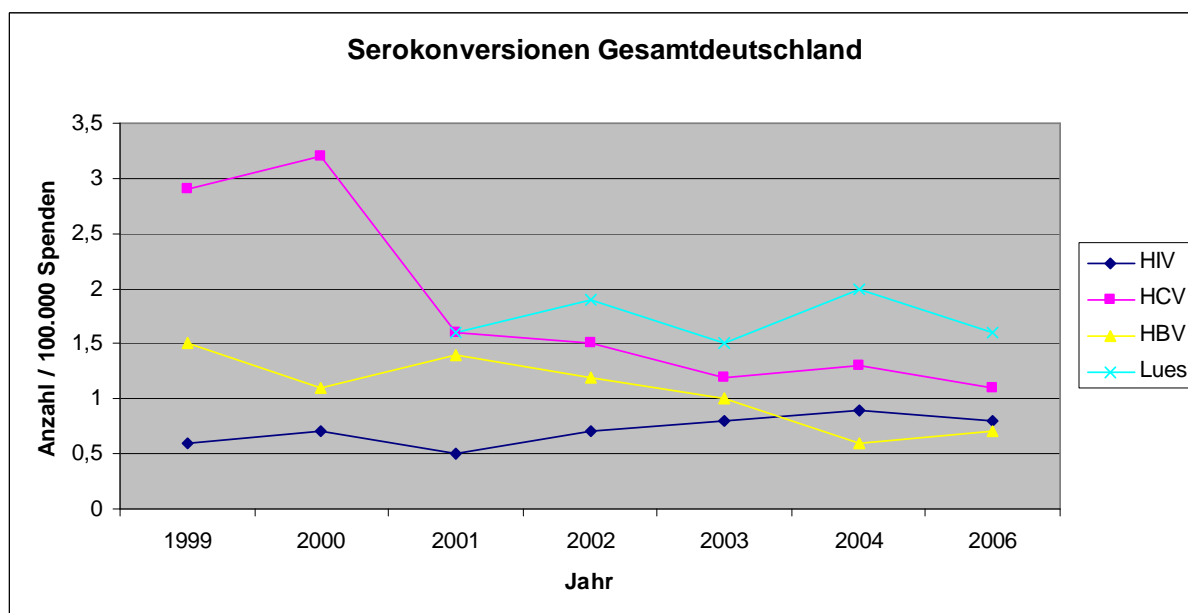


Abb.17: Serokonversionen pro 100.000 Dauerspender für HIV, HCV, HBV und Lues für Gesamtdeutschland zwischen 1999 und 2006

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Blutspendedienstes der Universität des Saarlandes für die Infektionen HIV, HBV, HCV und Lues mit bundesweiten und internationalen Daten verglichen und diskutiert.

5.2.1 HIV

Bei den untersuchten Spenden der Universität des Saarlandes wurden in dem 8-Jahreszeitraum 1999 bis 2006, alle Spenden zusammengefasst, insgesamt in fünf Fällen HIV-Antikörper nachgewiesen. Drei dieser Infektionen traten allein in der Gruppe der Erstspender auf, die insgesamt aus 9.990 Spendern bestand. Dies ergab mit 30,03 pro 100.000 Spender eine wesentlich höhere 8-Jahresprävalenz als in der gesamtdeutschen Gruppe. Nimmt man ein einzelnes Jahr der gesamtdeutschen Daten zum Vergleich, zeigt sich, dass z.B. im Jahr 2003 auf 572.012 Erstspender 47 HIV-Positive kamen, dies entspricht einer Prävalenz von 8,2 pro 100.000 Spender. Dies könnte zu der Vermutung führen, dass HIV unter den Blutspendern in der Saarpfalz-Region wesentlich häufiger auftritt als im übrigen Deutschland. Dieser Trend wird allerdings eindeutig widerlegt, unter Berücksichtigung der weitergehenden Datenerhebung für die Jahre 2007 bis 2010 an unserem Institut, bei der kein weiterer HIV-Infektionsfall bei insgesamt 40.926 zusätzlichen Spenden nachgewiesen wurde.

Eine 1993 veröffentlichte Arbeit hat die Häufigkeit von HIV in der Blutspenderpopulation von Baden-Württemberg über mehrere Jahre mit der Gesamtheit der übrigen Bundesländer verglichen und keine wesentlichen Unterschiede gefunden (Maurer et al, 1993). Auch die Daten des Robert Koch-Instituts über die Normalbevölkerung zeigten für das Saarland sowie für Rheinland-Pfalz im Vergleich zu anderen Bundesländern keine höheren Fallzahlen für HIV in den letzten zehn Jahren (Seedat et al, 2007). Die Autoren stellten zwar fest, dass generell das Vorkommen in ländlicheren Gebieten, beziehungsweise in Orten mit Einwohnerzahlen <100.000 im Vergleich zu Vorjahren, in denen HIV hauptsächlich ein Problem der Großstädte war, zugenommen hat. Dies gilt jedoch mehr oder weniger für alle Bundesländer in gleichem Maße.

Es erweist sich als schwierig, Prävalenzdaten von Gesamtdeutschland für einzelne Jahre zu finden. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) leben Ende 2010 circa 70.000 HIV-Positive und AIDS-Kranke in Deutschland (Seedat et al, 2010). Das Bundesamt für Statistik gibt für Ende 2009 die gesamtdeutsche Bevölkerung mit 81,802 Millionen Einwohnern an. Daraus lässt sich eine HIV-Prävalenz von 85,6 pro 100.000 Einwohner ermitteln. Dies zeigt, um wie viel geringer das Vorkommen von HIV in der Gruppe der Blutspender ist. Selbst wenn man die für Homburg berechnete Prävalenz von 30 pro 100.000 Spender zum Vergleich nähme, wäre das Vorkommen noch um den Faktor 2,5-3 kleiner als in der Normalbevölkerung. Die Daten der gesamtdeutschen Blutspender zeigen sogar einen um den Faktor 8 geringeren Wert.

Aus Abbildung 16 geht hervor, dass sich die Prävalenzdaten der Erstspender in Gesamtdeutschland zwischen 1999 und 2004 in einem relativ stabilen Bereich bewegen und somit eine Prävalenz in der Größenordnung, wie sie für Homburg berechnet wurde, in keinem Fall als Ausreißer erklären können. Die HIV-Prävalenzen in der Gruppe der Blutspender für die einzelnen Jahre nach Daten des Robert Koch-Instituts sind in Tabelle 3 dargestellt (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

Jahr	HIV-Prävalenz pro 100.000; Gesamtdeutschland
1999	3,4
2000	3,6
2001	4,7
2002	7,5
2003	8,6
2004	4,8
2006	6,2

Tab.3: HIV-Prävalenz pro 100.000 Erstspender in Gesamtdeutschland

Im Mittel ergibt sich eine Prävalenz von 5,43 pro 100.000 Erstspender. Zwar gibt es im Einzugsgebiet des Blutspendedienstes der Universität des Saarlandes durchaus Städte, die mit einem relativ hohen Vorkommen an i.v. Drogenbenutzern assoziiert sind, aber auch dies erklärt keine Prävalenz von 30 pro 100.000 Spender. Daher ist davon auszugehen, dass die hohe Prävalenz der Blutspender in der Saarpfalz-Region auf eine Verzerrung aufgrund des vergleichsweise kleinen Gesamtkollektivs zustande kommt.

Auch lässt die relativ kleine Fallzahl keine Aussagen über die Entwicklung von HIV-Infektionen zu. Von den drei nachgewiesenen Infektionen trat eine im Jahr 2001 und zwei im Jahr 2005 auf. Da auch bei den erweiterten Erhebungen im Zeitraum von 2007 bis 2010 keine weitere HIV-Infektion in der Blutspende des UdS nachgewiesen wurde, wird in der Retrospektive deutlich, dass sich die Prävalenz auf einen entsprechend längeren Untersuchungszeitraum reduziert und den gesamtdeutschen Werten angleicht. Eine Anpassung der Daten erfolgte zunächst nicht, da der gewählte Untersuchungszeitraum bis zum Jahr 2006 definiert war und auch die Daten für Gesamtdeutschland vom Robert Koch-Institut bisher nur bis zum Jahr 2006 veröffentlicht wurden (Willand et al, 2008).

Es fällt auf, dass eine Zunahme der HIV-Infektionen in der Gruppe der gesamtdeutschen Blutspender zu verzeichnen ist. Dies liegt zum einen daran, dass man insgesamt wieder eine Zunahme der HIV-Infektionen beobachtet. Wie im HIV-Halbjahresbericht des Robert Koch-Instituts dargestellt, sind die Erstdiagnosen seit 2001 jährlich gestiegen. Als weiterer Grund ist denkbar, dass die Blutspende von Einzelnen gezielt zur HIV-Testung genutzt wird, was als „test seeking“ bezeichnet wird, da es bundesweit an anonymen HIV-Teststellen mangelt und die Tests –außerhalb der Blutspende – nach wie vor von den Patienten selbst zu zahlen sind (Offergeld et al, 2005).

In der Gruppe der Dauerspender sehen die Entwicklungen ähnlich aus. In Homburg gab es in den acht Jahren in der Gruppe der 70.532 Dauerspender zwei Personen mit einer positiven Reaktion auf HIV-Antikörper. Das entspricht einer Serokonversion von 2,83 pro 100.000 Spenden. Nimmt man das Jahr 2006 für Gesamtdeutschland als Vergleich, kommen auf 6.517.117 Dauerspender 53 HIV-Positive; das entspricht einer Serokonversion von 0,8 pro 100.000 Spenden. Man kann davon ausgehen, dass auch in Bezug auf die Dauerspender die wesentlich höhere Serokonversion durch eine Verzerrung aufgrund geringer Fallzahlen bedingt ist. Unter Berücksichtigung der Daten

aus den Jahren 2007 bis 2010 mit weiteren 36.587 Dauerspenden, bei denen keine HIV-Antikörper-positiven Fälle nachgewiesen wurden, verringert sich die Serokonversion auf 1,87 pro 100.000 Dauerspenden

Die Daten für die Jahre 1999 bis 2004 und 2006 im Verlauf zeigt Abbildung 17, aus der ebenfalls eine steigende Tendenz hervorgeht. Tabelle 4 stellt die Werte nach Daten des RKI im Einzelnen dar (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

Jahr	HIV-Serokonversionen pro 100.000; Gesamtdeutschland
1999	0,6
2000	0,7
2001	0,5
2002	0,7
2003	0,8
2004	0,9
2006	0,8

Tab.4: HIV-Serokonversionen pro 100.000 Dauerspenden für Gesamtdeutschland

Im Mittel ergibt sich eine Serokonversion von 0,7 pro 100.000 Dauerspenden. Der Anstieg der Serokonversionen wird vom Robert Koch-Institut als nicht signifikant angegeben, aber vor dem Hintergrund der Prävalenzänderungen in der Gruppe der Erstspender gilt es, die Entwicklung in Zukunft genau zu beobachten. Der Vergleich mit der Normalbevölkerung kann nicht aussagekräftig beurteilt werden, da es nicht um Inzidenzen, sondern lediglich um Serokonversionsraten geht. Betrachtet man trotzdem die Inzidenzen für das Jahr 2006, so ergeben sich für das Saarland und Rheinland-Pfalz Werte von 1,62 und 1,75 pro 100.000 Einwohner, während sie in Baden-Württemberg bei 2,65, in Bayern bei 2,96, in Niedersachsen bei 2,19 und in Berlin sogar bei 11,46 pro 100.000 Einwohner liegen (Seedat et al, 2007).

Ein weiterer Aspekt zur Erhöhung der Sicherheit ist die Einführung der NAT-Testung im Mini-Pool-Verfahren, die in Deutschland für HIV seit Mai 2002 in allen Blutspendediensten durchgeführt wird.

Das größte Risiko einer Übertragung von HIV durch Blutpräparate wird dem diagnostischen Fenster zugeschrieben, der Phase, in der ein potentieller Spender zwar schon infiziert ist, aber noch keine Antikörper gebildet hat. Dies ist die serologische Inkubationszeit, die ein bis drei Monate beträgt.

Bereits 1995 wurde eine Arbeit zum Risiko einer HIV-Transmission veröffentlicht, die belegt, dass schon damals, lange vor der Einführung von NAT, das für 1992-1993 anzunehmende Risiko hauptsächlich durch das diagnostische Fenster verursacht wurde. In der Untersuchung wurden 4,1 Millionen Blutspenden in den USA untersucht und man kam zu dem Ergebnis, dass pro 360.000 Spenden ein Spender im diagnostischen Fenster spendet und somit unentdeckt bleibt (Lackritz et al, 1995). Auch im Jahre 1997 kommt eine Studie zu dem Ergebnis, dass das Risiko undetektierteter HIV-Infektionen in erster Linie durch die Fensterperiode, nicht aber durch mangelnde Sensitivität vorhandener Testmethoden zustande kommt (Latvik et al, 1997). In den USA wurde HIV-NAT bereits 1999 flächendeckend eingeführt und eine Studiengruppe postulierte in mehreren Arbeiten, dass die Ausbeute an zusätzlich diagnostizierten HIV-Fällen auch bei Rückverfolgungs-Verfahren in der Realität eher geringer sei als theoretisch angenommen und somit die Mini-Pool-NAT ein ausreichend sensitives Verfahren darstelle (Roth et al, 2000, 2001, 2002). In einer anderen Arbeit aus dem Jahr 2004 wurde hingegen publiziert, dass seit 1999 in den USA ein Fall einer transfusionsbedingten HIV-Infektion aufgetreten war, weil die Mini-Pool-NAT eine Nachweisgrenze von ≥ 150 Kopien RNA/ml hat und es deswegen besser sei, die Einzelspenden-NAT zu verwenden (Delwart et al, 2004).

Die Auswahl der eingesetzten Testmethoden ist auch immer eine Kosten-Nutzen-Abwägung, mit der sich eine amerikanische Forschergruppe beschäftigte. Demnach ist bei den momentanen Kosten des NAT-Verfahrens der bisherige Sicherheitsgewinn vom finanziellen Aspekt betrachtet, selbst bei der Benutzung von Mini-Pool-NAT, nicht zu rechtfertigen. Die zusätzliche Testung aller Vollblutspenden auf HIV und HCV mittels Mini-Pool-NAT in den USA kostet in etwa 155 Millionen US\$, eine Erweiterung auf Einzelspenden-NAT würde die Kosten auf 428 Millionen US\$ steigern (Jackson et al, 2003).

Andererseits erhöhte die zusätzliche Nutzung des Mini-Pool-NAT-Verfahrens die Sicherheit von Blutpräparaten deutlich und verhinderte allein in den USA jährlich fünf transfusionsbedingte HIV-Infektionen (Stramer et al, 2004). Zu gleichem Ergebnis kommen Arbeiten, die eine deutliche Minimierung des Restrisikos einer transfusionsbedingten HIV-Infektion auf circa 1: 1,215 Millionen ermitteln (Pomper et al, 2003). Das vom Robert Koch-Institut veröffentlichte Restrisiko für Deutschland ist sogar mit 1: 5,4 Millionen noch deutlich geringer. Das Risiko einer Transmission vor

Einführung der zusätzlichen NAT-Testung wurde mit 1: 2,7 Millionen angegeben (Offergeld et al 2005).

Die Poolgröße der Mini-Pools spielt in Bezug auf die Sensitivität des Verfahrens ebenfalls eine Rolle und ist für Deutschland auf 46-96 Proben pro Pool festgesetzt (Roth et al 2002). Darin sind 100-300 µl Serum jeder Probe beziehungsweise Spende enthalten. Die Blutspendeeinheit der Universität des Saarlandes testet mit weitaus kleineren Pools von maximal zehn Proben pro Pool. Dies dürfte einen weiteren Zugewinn an Sicherheit darstellen.

In Frankreich, England und den USA veröffentlichte Daten sehen einen ebenso großen Sicherheitsgewinn durch die Einführung von HIV-NAT und geben ähnliche Risikokalkulationen an (Pillonel et al 2005, Soldan et al 2005, Wang et al 2005). Ganz aktuell beschreibt eine italienische Forschungsgruppe den Fall eines Dauerspenders, bei dem es zu einer HIV-Serokonversion gekommen war, die erst retrospektiv im follow-up detektiert wurde. Ursächlich hierfür ist eine veränderte Genom-Variante, deren Mutation zu einem Versagen des bisherigen NAT-Screenings führte. Die bisher verwendeten Primer konnten diese Mutation nicht erkennen. Eine klinische Untersuchung in einem HIV-positiven Kollektiv hatte bei 3,5% der untersuchten Patienten eine durch die herkömmliche HIV-NAT unterschätzte Virämie festgestellt, die größtenteils auf genetische Subtypen-Veränderungen zurückzuführen ist. So ist die zunehmende Inhomogenität bedingt durch Mutation ein Faktor, der die Sicherheit der NAT-Verfahren einschränkt (Foglieni et al, 2011). Neuere Techniken in Form von veränderten Primern werden bereits entwickelt. Inwieweit dies eine Anpassung der Testmethoden von Blutspenden zur Folge hat, muss noch diskutiert werden.

Auch in Deutschland kam es seit Einführung des NAT-Screenings für Blutprodukte zu einer Übertragung von HIV durch ein Erythrozytenkonzentrat. Ursächlich hierfür wird eine Virämie unterhalb der Nachweisgrenze sowie eine nicht vollkommene Übereinstimmung zwischen Primer und Probe angenommen (Nübling et al, 2009).

Eine internationale Datenerhebung hat frühere Studien und Untersuchungen bezüglich der NAT-Technik, sowohl für HIV, als auch für HCV und HBV zusammengefasst und ausgewertet und sieht hier ebenfalls eine stetige Verbesserung der Methodik selber und auch eine deutliche Verbesserung des Sicherheitsstandards von Blutprodukten (Roth et al, 2011).

Insgesamt ist das Transmissionsrisiko für HIV jedoch gegenwärtig dank guter Spenderauswahl und neuester serologischer Testmethoden als minimal einzustufen. Entwicklungen in der Inzidenz der Infektion und fortschreitender Mutationen bleiben abzuwarten und es gilt, diese in naher Zukunft zu beobachten.

5.2.2 Hepatitis-C

In dem Untersuchungszeitraum von acht Jahren traten in der Gruppe der Erstspender 28 positive Reaktionen auf den HCV-Antikörpersuchtest auf. Auch hier ergab sich mit 280,3 pro 100.000 Spender, ähnlich wie schon bei HIV, eine Prävalenz, die deutlich über der der gesamtdeutschen Erstspender liegt. Im Vergleich kamen bundesweit im Jahre 2003 auf 572.012 Erstspender und Erstspendewillige 568 Personen mit HCV-Antikörper-Nachweis, was eine Prävalenz von 99,3 pro 100.000 Spender ergibt. Mit der erweiterten Datenerhebung in den Jahren 2007 bis 2010 bei der nur ein Fall einer HCV-Infektion bei einem Erstspender in der Blutspendeeinheit des UdS festgestellt wurde, reduziert sich die Prävalenz auf 202,4 pro 100.000 Erstspendern in zwölf Jahren.

Der Verlauf der bundesweiten HCV-Prävalenz in der Blutspendepopulation ist in Abbildung 16 dargestellt. Für 1999 bis 2004 und 2006 sind die Prävalenzen in Tabelle 5 dargestellt. Die mittlere Prävalenz für diesen Zeitraum liegt bei 95,86 pro 1000.000 Erstspender (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

Jahr	HCV-Prävalenz pro 100.000; Gesamtdeutschland
1999	101,3
2000	97,2
2001	94,7
2002	97,4
2003	99,3
2004	85,3
2006	76,2

Tab.5: HCV-Prävalenz pro 100.000 Erstspender für Gesamtdeutschland

Daten für die Normalbevölkerung werden mit einer Prävalenzrate von 0,4% für HCV-Antikörper angegeben (Thierfelder et al, 1999). Im gleichen Jahr wurde die Prävalenzrate der deutschen Durchschnittsbevölkerung mit 0,63% angegeben (Palitzsch et al, 1999). Gibt man die Daten für Blutspenden der Erstspendepopulation als

Prävalenzrate an, so kommt man auf 0,096% für Gesamtdeutschland und auf 0,28% für die Erstspender der Saarpfalz-Region. In beiden Fällen ist die Prävalenzrate niedriger als die der Normalbevölkerung, worin sich erneut die hohe Qualität des Spenderscreenings und somit die hohe Sicherheit von Blutprodukten widerspiegelt. Bundesweit ist die Prävalenzrate um den Faktor vier bis sieben kleiner als in der Normalbevölkerung, in Homburg nur um den Faktor zwei.

Nach aktuellen Daten des Robert Koch-Instituts wird geschätzt, dass es in Deutschland circa 400.000 bis 500.000 HC-Virusträger gibt (Seedat et al, 2009). Die Prävalenz in der deutschen Normalbevölkerung beträgt 365 pro 100.000 Individuen (Schreier et al 2001). Auch dieser Wert ist um den Faktor drei bis vier größer als in der Gruppe der gesamtdeutschen Blutspender und um den Faktor 1,3 höher als der der Blutspender im Saarland. Dies könnte wiederum vermuten lassen, dass Hepatitis C unter saarländischen Blutspendern häufiger vorkommt. Aber auch hier ist am ehesten von einer Verzerrung durch die insgesamt geringe Fallzahl auszugehen. Auch in Bezug auf HCV-Infektionen ist retrospektiv in der erweiterten Datenerhebung zwischen 2007 und 2010 nur ein weiterer HCV-Infektionsfall unter den Homburger Erstspenden aufgetreten, sodass davon auszugehen ist, dass sich die Daten auf einen längeren Zeitraum angleichen.

In der Gruppe der Dauerspender ist die Datenlage ähnlich. In der Blutspendeeinheit der Universität des Saarlandes gab es neun HCV-Positive bei insgesamt 70.532 Spenden. Das entspricht 12,76 Serokonversionen pro 100.000 Spenden. Unter Berücksichtigung der Dauerspender-Daten auch für die Jahre 2007 bis 2010, in denen keine weiteren HCV-Infektionen festgestellt wurden, reduziert sich dieser Wert auf 8,4 Serokonversionen pro 100.000 Dauerspender in insgesamt zwölf Jahren. Verglichen mit dem Jahr 2003 kamen bundesweit 80 Spenden mit positivem HCV-Antikörpersuchtest auf 6.517.117 Spenden. Die Serokonversion pro 100.000 beträgt demnach 1,2. Abbildung 17 zeigt die bundesweiten Serokonversionen der Jahre 1999 bis 2004 und 2006 im Verlauf. Die Werte für die HCV-Serokonversionen zwischen 1999- 2006 für Gesamtdeutschland zeigt Tabelle 6. Im Mittel ergibt sich eine Serokonversion von 1,95 pro 100.000 Dauerspender (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

Jahr	HCV-Serokonversionen pro 100.000; Gesamtdeutschland
1999	2,9
2000	3,2
2001	1,6
2002	1,5
2003	1,2
2004	1,3
2006	1,1

Tab.6: HCV-Serokonversionen pro 100.000 Blutspenden für Gesamtdeutschland

Die Inzidenz von HCV in Deutschland wird vom Robert Koch-Institut für 2001 mit vier bis zwölf pro 100.000 Einwohner für die alten Bundesländer und mit ein bis zwei pro 100.000 Einwohner für die neuen Bundesländer geschätzt (Burger et al, 2003). Gleichzeitig wurden dem RKI im Jahr 2001 8.635 HCV-Infizierte gemeldet, was einem Vorkommen von 10,53 pro 100.000 Einwohner entspricht. Es müssen alle neu entdeckten Fälle gemeldet werden, wobei nicht immer zu unterscheiden ist, ob es sich wirklich um Neuinfizierte oder um alte Infektionen handelt, die bisher nicht aufgefallen waren.

Serologisch ist die Unterscheidung mit der qualitativen Bestimmung von IgM-HCV-Antikörpern nicht möglich, da diese sowohl bei der akuten, als auch bei der chronischen Infektion vorliegen. Eine quantitative Bestimmung der IgM-Antikörper könnte eventuell die Differenzierung ermöglichen, diese ist aber bisher nicht allgemein verfügbar (Burger et al, 2003). Auch klinisch ist die Mehrzahl der Fälle asymptomatisch, sodass gemeldete Fälle häufig Zufallsbefunde sind. Daraus resultiert, dass die gemeldeten Daten aufgrund der hohen Dunkelziffer als unvollständig anzusehen sind.

In dem Jahresbericht vom Robert Koch-Institut von 2001 wird ein seit 1996 signifikanter Rückgang der HCV-Prävalenz wie auch Serokonversionen der Blutspender angegeben. Weiter erfolgte eine Auswertung der möglichen transfusionsbedingten Infektionen, die dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden müssen. Im Falle von HCV waren dies seit 1995 24 Fälle, die aber zeitlich alle vor Einführung der HCV-NAT lagen (Offergeld et al, 2004).

Der Genomnachweis für HCV wurde in Deutschland 1999 eingeführt. Noch 1998 wurde ein Transmissionsrisiko von ungefähr 1: 20.000 für die Gruppe der Erstspender

und 1: 200.000 für die Gruppe der Dauerspender berechnet und als sehr niedrig bewertet (Koerner et al, 1998). Zwei Jahre zuvor wurde das Restrisiko für Wien und Göttingen noch mit 1: 9.000 beziehungsweise 1: 4.800 angegeben (Riggert et al, 1996). Heute findet man für Deutschland Restrisikozahlen von 1: 4,4 Millionen (Offergeld et al, 2005). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2002 erwies für HCV, wie auch schon für HIV, dass die Ausbeute des zusätzlichen Genom-Nachweises nicht so groß war wie theoretisch kalkuliert. Hatte man zuvor erwartet, dass eine von 50.000 Antikörper-negativen Testungen in der NAT-Testung positiv reagieren würde, waren es tatsächlich nur eine pro 600.000 Testungen (Roth et al, 2002). Auch alle im Großraum Frankfurt eingeleiteten look-back-Verfahren aufgrund positiver PCR-Befunde ergaben keine bestätigte HCV-Infektion.

Andererseits veröffentlichte eine spanische Forschungsgruppe Daten über eine Dauerspenderin, bei der konsequent über mehrere Jahre hinweg keine Antikörper nachgewiesen werden konnten, der Genom-Nachweis jedoch positiv ausfiel. Hier wurden im look-back-Verfahren zwei Empfänger von Blutprodukten dieser Spenderin mit einer positiven Reaktion auf Anti-HCV gefunden (Arrojo et al, 2003).

Daten aus Baden-Württemberg wurden im Jahr 2000 erhoben, nachdem dort drei Jahre zuvor die NAT-Testung eingeführt wurde. In diesen drei Jahren konnte ein Fall der Pre-Serokonversion durch NAT im Mini-Pool-Verfahren mit 96 Proben pro Pool diagnostiziert werden. Auch dies bestätigt einen Zugewinn an Sicherheit durch den Genom-Nachweis (Da Silva Cordoso et al, 2000).

Als kritisch in Bezug auf das Restrisiko ist auch hier das diagnostische Fenster zu werten, die Zeit, in der das Virus bereits im Körper ist, die Antikörperbildung jedoch noch nicht eingesetzt hat.

Die Inkubationszeit von HCV ist sehr variabel und liegt zwischen 15 und 180 Tagen. Dies ist ein Faktor, der auch in die Berechnung des Restrisikos eingeht und daher, je nach gewählter Dauer, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann (Weusten et al, 2002).

Eine Berechnung der Risikominimierung durch die Einführung des Genomnachweises als Spender-Screening liegt aus den USA vor. Während man vorher ein diagnostisches Fenster von 70 Tagen für die Berechnung des Restrisikos einer HCV-Übertragung annahm, ist dies durch die HCV-NAT auf zehn bis vierzehn Tage minimiert. Dies ist ein erheblich höherer Sicherheitsgewinn, als z.B. durch den RNA-Nachweis für HIV,

durch den die Fensterphase von 22 Tagen auf zwölf Tage reduziert werden konnte (Chamberland et al, 2001).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Deutschland veröffentlicht. Die bisher angenommene Fensterphase von zwölf Wochen konnte durch die Einführung der HCV-NAT-Technik auf ein bis zwei Wochen reduziert werden (Kretzschmar et al, 2007).

Weiterhin wurde erstmals in Deutschland seit Einführung der PCR-Testung ein look-back-Verfahren eingeleitet. Grund hierfür war ein Dauerspender, der erstmals im Screening auf HCV als positiv auffiel, somit serokonvertiert war. Ein Empfänger von Blutpräparaten dieses Spenders aus einer früheren Spende wurde im Rahmen des look-back-Verfahrens HCV-positiv getestet. Noch vorhandene Proben der damaligen Spende wurden mit unterschiedlichen PCR-Testmethoden untersucht. Und selbst durch Einzelproben-NAT hätte man den Spender zu dem Zeitpunkt der Spende nicht als positiv herausfiltern können, da die HCV-RNA in zu geringer Menge vorhanden war, beziehungsweise die Viruslast im Blut zu gering war (Kretzschmar et al, 2007).

Insgesamt ist das Risiko einer HCV-Transmission durch Blutprodukte in den Industrieländern extrem gering und liegt für Deutschland aktuell bei 1: 4,4 Millionen (Offergeld et al, 2005). Die Einführung des Genom-Nachweises verursachte somit zwar hohe Kosten für das Gesundheitssystem, erbrachte jedoch zugleich einen hohen Zugewinn an Sicherheit.

5.2.3 Hepatitis-B

Zwischen 1999 und 2006 traten in der Blutspende der Universität des Saarlandes 19 HBs-Antigen-Positive von insgesamt 9.990 Erstspendern auf. Das entspricht einer Prävalenz von 190,19 pro 100.000 Erstspender auf acht Jahre. Dieser Wert reduziert sich mit drei HBs-Antigen-Positiven in den Jahren 2007 bis 2010 im UdS auf 153,53 pro 100.000 Erstspender in zwölf Jahren. Im Vergleichsjahr 2003 kamen in Gesamtdeutschland 909 bestätigte HBV-Infektionen auf insgesamt 572.012 Erstspender, dies ergibt eine Prävalenz von 158,9 pro 100.000 Spender. Der Verlauf der Prävalenzen in den Jahren 1999 bis 2004 und 2006 in Gesamtdeutschland ist in Abbildung 16 dargestellt. Dieselben Angaben in Zahlen zeigt Tabelle 7. Die mittlere Prävalenz für diesen Zeitraum liegt bei 155,1 pro 100.000 Erstspender (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

Jahr	HBV-Prävalenz pro 100.000; Gesamtdeutschland
1999	150,1
2000	146,8
2001	159,0
2002	164,1
2003	158,9
2004	156,3
2006	150,2

Tab.7: HBV-Prävalenz pro 100.000 Blutspender, Gesamtdeutschland

Prozentual ausgedrückt beträgt die Prävalenz in der Gruppe der Blutspender in Homburg 0,19% beziehungsweise 0,15% unter Berücksichtigung der Daten bis zum Jahr 2010 und in Gesamtdeutschland im Mittel 0,156%, was in etwa in der gleichen Größenordnung liegt.

Verglichen mit der Normalbevölkerung hat das Robert Koch-Institut in seinem Situationsbericht zur Infektionslage in Deutschland das Vorkommen HBs-Antigen-positiver Personen mit einer Prävalenz von 0,6% angegeben. Dies ist um den Faktor drei bis vier höher als in der Gruppe der Erstspender.

Insgesamt sind die Fallzahlen durch vermehrte Impfungen, vor allem in den jüngeren Altersklassen zurückgegangen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfahl 1992 die Hepatitis-B-Impfung in das Impfprogramm für Kinder aufzunehmen. Seit 1995 ist es im Impfkalendar der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Deutschland vorgesehen (Seedat et al, 2010). Die Immunisierung gilt als erfolgreich, wenn der Anti-HBs-Titer ≥ 100 IU/l ist und gewährt Impfschutz für mindestens zehn Jahre.

Eine Untersuchung zum Impfstatus bei jungen, gesunden Erwachsenen ergab, dass die Impfeinführung 1995 bisher relativ erfolgreich war. Es besteht jedoch immer noch ein deutlich höherer Anteil an erfolgreichen Impfungen in Gruppen mit höherem Bildungsstatus, sodass weiterhin ein Aufklärungsbedarf besteht (Ringwald et al, 2006).

Bis 2006 war die Testung auf HBs-Antigen die einzige vorgeschriebene Screening-Untersuchung für Blutspender in Deutschland. Das hat zu einem im Vergleich zu HIV oder HCV relativ hohen Übertragungsrisiko für HBV durch Blutprodukte von circa 1: 230.000 geführt (Burger et al, 2005). Lange Zeit wurde diskutiert, ob und in welcher Form das Hepatitis-B-Screening erweitert werden sollte.

Der „Arbeitskreis Blut“ hat in seinem Votum 31 zum 1.Januar 2006 die zusätzliche Untersuchung aller Spender auf Anti-HBc empfohlen. Dadurch können vor allem die

chronischen HBV-Infektionen, die keine Symptome hervorrufen und bei denen sich kein HBs-Ag im Blut nachweisen lässt, vermehrt erkannt werden. Die Frage, ob als zusätzliches Screening die Testung auf HBc-Antikörper oder die Mini-Pool-NAT-Untersuchung der bessere Weg ist, wurde kontrovers diskutiert: 2001 wurde eine randomisierte Studie zum Vorkommen verschiedener serologischer HBV-Marker in der deutschen Normalbevölkerung durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass 8,71% der untersuchten Personen Anti-HBc-positiv waren. Der deutlich geringere Anteil fand sich mit 4,12% in jüngeren Altersgruppen im Vergleich zu 15,66% bei den 61- bis 70-Jährigen. Bei 0,1% der Gesamtpopulation, beziehungsweise 7,7% der nur Anti-HBc-Positiven konnte HBV-DNA nachgewiesen werden, ohne dass HBs-Ag messbar gewesen wäre. Dies spricht für Anti-HBc als ausreichend sensitives Screening (Jilg et al, 2001).

Eine weitere Untersuchungsgruppe hat die Anti-HBc-Testung zusammen mit der Mini-Pool-NAT-Testung zur Verminderung des Übertragungsrisikos von HBV vorgeschlagen. Durch den Mini-Pool-DNA-Nachweis alleine würden die niedrig-titrigen Infektionen unerkannt bleiben, die aber durch Anti-HBc auffallen und dann in der Einzel-PCR-Testung positiv getestet werden (Roth et al, 2002). Im gleichen Jahr wurde eine Untersuchung veröffentlicht, in der Erstdspender auf HBs-Ag, Anti-HBc und HBV-DNA getestet wurden und die ebenfalls zu dem Ergebnis kam, dass die Anti-HBc-Testung eine HBs-Ag-negative Übertragung von Hepatitis-B ausreichend verhindert. 1,52%, entsprechend 216 Spendern der untersuchten Gruppe, waren Anti-HBc-positiv, davon aber nur 16 Spender auch HBs-Ag-positiv. Von den verbleibenden 200 HBs-Ag-Negativen fiel in immerhin drei Spenden der HBV-Genomnachweis positiv aus (Hennig et al, 2002).

Eine weitere Untersuchung diskutierte die besondere Situation in der Hepatitis-B-Diagnostik. Das Restrisiko entsteht demnach nicht allein durch das diagnostische Fenster zu Beginn der Erkrankung, sondern vor allem auch durch okkulte Infektionen. Der Begriff "okkulte Infektion" bezieht sich auf das Spätstadium der Erkrankung, in dem oftmals nur sehr geringe Mengen DNA im Spenderserum detektiert werden können und auch HBs-Ag häufig nicht mehr nachweisbar ist. In besonderem Maße ist dies für Patienten mit geschwächter Immunabwehr gefährlich und verlangt nach verbesserten diagnostischen Methoden (Allain et al, 2004).

In einer amerikanischen Studie wurden Anti-HBc- und HBs-Ag-positive Proben mit verschiedenen NAT-Verfahren getestet. Sie kam zu dem Ergebnis, dass HBV-DNA in

einer so geringen Menge vorliegen kann, dass sie durch gängige Mini-Pool-Verfahren nicht detektierbar ist. Vollautomatisierte Einzelproben-NAT-Techniken für HBV lagen zu dem Zeitpunkt noch nicht vor (Kuhns et al, 2005).

In einer weiteren Veröffentlichung derselben Studiengruppe wurden die diagnostischen Strategien für Hepatitis-B diskutiert. Es wurde der Standpunkt herausgearbeitet, dass in Hepatitis-Endemie-Gebieten die Mini-Pool-NAT-Testung eine höhere Ausbeute an positiven Spenden bieten würde. Die Entscheidung müsse für jedes Land individuell getroffen werden, auch in Abwägung der Kosten-Nutzen-Beziehung (Kuhns et al, 2006).

Eine internationale Erhebung verschiedener amerikanischer Blutspendedienste, die 3,7 Millionen Spenden mittels NAT testeten, kommt zu einem ähnlichen Resultat. Hier wurde ein triple-Test verwendet, der die Detektierung von HBV-DNA, aber auch HIV- und HCV-RNA kombiniert. In Bezug auf HBV konnten neun Spender, die HBV-seronegativ waren, positiv auf HBV-DNA getestet werden. Acht der neun Spender wurden über das Mini-Pool-NAT Verfahren diagnostiziert, ein weiterer Spender konnte aufgrund niedriger Viruslast nur über Einzel-NAT-Verfahren ausgesondert werden. Ein interessanter Nebenaspekt ist, dass im klinischen follow up die Spender, die eine HBV-Impfung erhalten hatten, zwar eine Serokonversion mit der Entwicklung von IgM-Anti-HBc durchmachten, es aber nie zu der Entwicklung klinischer Symptome oder erhöhter Leberwerte kam. Damit kann postuliert werden, dass eine HBV-Impfung protektiv zu sein scheint mit passagerer niedrig-titriger Virämie ohne Krankheitswert. Inwieweit diese Erkenntnisse zu einem veränderten Screening bei Blutspendediensten führen müssen, lassen allerdings auch die Autoren dieser Studie offen und empfehlen die individuelle Entscheidung, je nach HBV-Vorkommen in der betreffenden Region (Stramer et al, 2011).

Für Deutschland bedeutet dies, dass die zusätzliche HBc-Antikörper-Testung ein gelungener Weg ist, das Risiko einer HBV-Transmission weiter zu minimieren. Das Restrisiko, bedingt durch ein frühes Infektionsstadium, wenn noch keine serologischen Marker zu finden sind, bleibt zwar erhalten, ist aber als sehr gering einzustufen.

Der Blutspendedienst der Universität des Saarlandes führt bereits seit über zehn Jahren, d.h. lange vor der amtlichen Einführung auf freiwilliger Basis Anti-HBc-Testungen routinemäßig durch.

In der Gruppe der Erstspender fanden sich in den acht Jahren 154 positive Anti-HBc Testungen, entsprechend einem Anteil von 1,54%, beziehungsweise 1,52% unter Berücksichtigung der Jahre 2007 bis 2010. Das deckt sich mit den Ergebnissen von der Gruppe um Hennig aus dem Jahr 2002 für Erstspender und ist fünf- bis sechsmal niedriger als die Prävalenz von Anti-HBc in der Allgemeinbevölkerung (Jilg et al, 2001).

Wichtig ist hierbei, dass bei allen positiv getesteten Spenden der Befund lediglich Anlass zu weiteren Untersuchungen gibt. Anfänglich wurde die Befürchtung geäußert, dass viele falsch-positive Anti-HBc-Testungen im Sinne von nicht infektiösen Befunden die betroffenen Spender verunsichern könnten. Dies wurde aber letztlich durch die hohe Sensitivität der Tests nicht bestätigt, sodass die Einführung der zusätzlichen Untersuchung als sinnvoll bezeichnet wurde (Zeiler et al, 2006). Wichtig ist in jedem Fall, die betroffenen Spender über ihren Befund aufzuklären, um nicht fälschlicherweise das Gefühl von Erkrankung zu vermitteln.

In der Gruppe der Dauerspender trat in dem Untersuchungszeitraum von acht Jahren nur eine Spende mit positiver Reaktion auf HBs-Ag auf und im anschließenden Zeitraum 2007 bis 2010 kein weiterer Fall. Die Serokonversion beträgt somit 1,4 beziehungsweise 0,93 pro 100.000 Spenden, dies entspricht 0,0014% beziehungsweise 0,0009%. Zum Vergleich mit Gesamtdeutschland im Jahre 2003 reagierten 64 der insgesamt 6.517.117 Spenden positiv auf HBs-Ag, entsprechend einer pro 100.000 Serokonversionen. Dies entspricht 0,00098%. Das sind Werte, die im Bereich der Homburger Daten liegen.

Abbildung 17 zeigt den Verlauf der Hepatitis-B-Serokonversionen für Gesamtdeutschland und in Tabelle 8 sind die Daten der einzelnen Jahre wiedergegeben. Die mittlere Serokonversion der Dauerspender in Deutschland pro 100.000 Spenden beträgt 1,13 (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008).

Jahr	HBV-Serokonversionen pro 100.000; Gesamtdeutschland
1999	1,5
2000	1,1
2001	1,4
2002	1,2
2003	1,0
2004	0,6
2006	0,7

Tab.8: HBV-Serokonversionen pro 100.000 Dauerspenden für Gesamtdeutschland

Die Untersuchung auf Anti-HBc in Homburg ergab dreizehn positive Befunde der insgesamt 70.532 Dauerspenden, das entspricht 0,018%. Mit 107.119 Dauerspenden bis 2010 und drei weiteren Anti-HBc-positiven Fällen in den Jahren 2007 bis 2010 liegt der Anteil bei insgesamt 0,015%. Nur eine dieser dreizehn Spenden zeigte auch eine positive Reaktion auf HBs-Ag. Da bisherige Ergebnisse meist auf Untersuchungen von Erstspendern basieren, ist es schwierig, hier Vergleichswerte heranzuziehen.

Die Inzidenz für Gesamtdeutschland ist laut Angaben des Robert Koch-Instituts im Jahr 2005 1,5 pro 100.000 Einwohner (Kiehl et al, 2005). Nach dem Infektionsschutzgesetz wurden im Jahr 2005 2.469 Fälle einer akuten Hepatitis-B gemeldet, von denen aber nur etwa 50% den klinisch und labordiagnostisch festgelegten Kriterien des Infektionsschutzgesetzes entsprachen. Weiter gibt es regional starke Schwankungen. So gehört Rheinland-Pfalz mit einer Inzidenz von 2,6 pro 100.000 Einwohner zu den Gebieten, in denen HBV, relativ gesehen, häufiger vorkommt, als z.B. in Brandenburg, wo die Inzidenz bei nur 0,8 pro 100.000 Einwohner liegt.

Seit 1997 gingen die Infektionen mit HBV insgesamt zurück, nicht zuletzt aufgrund häufigerer Impfungen (Radun et al, 2007). Eine Impfung aller Blutspender wäre eine weitere Möglichkeit zur Verringerung des Transmissionsrisikos. Die Kosten in Abhängigkeit von dem durchschnittlichen Impfstatus der Blutspendepopulation wurden kalkuliert und bieten, laut einer Studie aus dem Jahr 2006, eine ähnlich kostenintensive Alternative zur NAT-Untersuchung (Ringwald et al, 2006). Momentan wird keine dieser beiden Möglichkeiten praktiziert, und es bleibt abzuwarten, ob nicht die zusätzlich eingeführte Anti-HBc-Testung das Risiko einer Übertragung ausreichend reduziert.

5.2.4 Cytomegalievirus

Die optionale Testung auf CMV erfolgt in Homburg grundsätzlich bei jedem Erstspender. Da sie aber zu keinem Ausschlusskriterium führt, wird nur der positive oder negative Serostatus vermerkt. Insgesamt waren in der Gruppe der Erstspender 4.744 (47,49%) Spender CMV-Antikörper-positiv, in der Gruppe der Mehrfachspenden waren es 27.144 (38,48%) der insgesamt 70.532 Spenden bis zum Jahr 2006. In den Jahren 2007 bis 2010 waren bei den Erstspendern nur 33,81%, bei den Dauerspenden jedoch 41,58% CMV-Antikörper-positiv. Mehrfachspender werden, wenn sie CMV-Antikörper-negativ sind, weiterhin getestet, bis zu einer möglichen Serokonversion.

Es gibt bisher nur wenige Daten über die Prävalenz von CMV-Infektionen in der Bevölkerung. Es ist bekannt, dass diese mit dem Alter zunimmt und in Ländern mit niedrigem sozio-ökonomischem Standard höher ist als in den industrialisierten Ländern. Für Deutschland gibt es Zahlen von 1990, die die CMV-Prävalenz der Düsseldorfer Blutspendepopulation mit 33% in der jüngeren Altersklasse und mit 73% in der Altersklasse der über 60-Jährigen angegeben (Bringmann et al, 1990).

Gemäß vergleichsweise jüngerer Daten aus Giessen wurde 2004 bei rund 25.000 Blutspendern eine Seroprävalenz von insgesamt 45,8%, mit einem höheren Anteil an seropositiven Frauen von 49% im Vergleich zu nur 42,5% bei den Männern nachgewiesen (Hecker et al, 2004). Die Altersverteilung entspricht in etwa der, die auch unter den Homburger Blutspendern gefunden wurde.

Die Abbildungen zehn und elf zeigen deutlich den Abfall der seronegativen Spender mit zunehmendem Alter unter den Blutspendern der Saarpfalz-Region. Der Anteil an seropositiven Frauen ist konsequent höher und deckt sich somit mit den Daten von Hecker et al, 2004.

Gemäß der Daten des Robert Koch-Instituts läuft die Serokonversion zweigipfelig ab, mit dem ersten Gipfel im Kleinkindalter und dem zweiten Gipfel zwischen dem 16. und 30. Lebensjahr durch vermehrte Sexualkontakte (Schottstedt et al, 2010). Dies können die Daten aus Homburg nicht direkt wiedergeben, vielmehr lag eine mehr oder weniger gleichmäßige Abnahme der Seronegativität, mit eher größeren Sprüngen in den höheren Altersgruppen, vor.

Gravierende Unterschiede zwischen den Erstspendern und den Dauerspenden wurden nicht festgestellt.

Die Besonderheit der CMV-Infektion liegt darin, dass die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung sehr hoch ist und in immunkompetenten Individuen keinerlei Krankheitswert hat. Ein Ausschluss der CMV-positiven Spenden ist nicht möglich. Vielmehr muss man das Risiko einer CMV-Infektion durch Blutprodukte für immunsupprimierte Patienten minimal halten.

Nach wie vor ist das Wissen über die Latenz und Reaktivierung von CMV lückenhaft. Man weiß, dass das Virus vorwiegend Monozyten und Makrophagen als zelluläre Latenzorte nutzt. Preksaitis et al haben sich 2003 mit diesen Problemen beschäftigt und die Frage aufgeworfen, ob CMV-Transmissionen durch Spender entstehen, die zum Zeitpunkt der Spende serokonvertieren, beziehungsweise eine Reaktivierung durchmachen oder aber durch Übertragung des latenten Virus, welches dann im Empfänger reaktiviert wird. Die Frage bleibt bis heute weitestgehend ungeklärt.

Klar ist jedoch, dass durch Transfusion seronegativer Blutprodukte und Leukozytendepletion beziehungsweise Filtration der Spenden die Übertragungen sehr niedrig sind. Durch diese Techniken konnte eine Risikoreduktion um 92,3% für immunschwache Patienten erreicht werden, wie eine Metanalyse verschiedener Studien zeigte (Vamvakas, 2005). Schon 1995 haben Bowden et al untersucht, ob die Leukozytendepletion im Vergleich zur Transfusion von CMV-negativen Blutpräparaten in Knochenmarktransplantierten mit höheren Übertragungsraten einhergeht. Bei 1,3% der Patienten, die seronegatives Blut erhalten hatten, kam es zu einer CMV-Infektion; bei denen, die leukozytenreduziertes Blut erhielten, waren es 2,4%. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Leukozytendepletion durchaus eine Alternative zur alleinigen Gabe von CMV-negativem Blut darstellt, das nicht immer in ausreichendem Maße verfügbar ist. Die Übertragung des Virus bei den negativen Proben ist auf Spenden während des diagnostischen Fensters oder auf andere Weise nicht diagnostizierte Infektionen zurückzuführen. Dies warf die Frage auf, ob die Testung mittels NAT die Infektiosität besser detektieren könnte.

Damit beschäftigte sich eine weitere Studie. Es wurden 1.000 Proben amerikanischer Blutspender mit zwei verschiedenen Antikörper-Tests untersucht. 416 dieser Proben waren in beiden AK-Testungen positiv, 514 eindeutig negativ, aber in nur zwei der insgesamt 1.000 Proben konnte auch CMV-DNA nachgewiesen werden. Beide waren zweifelsfrei seropositiv und wären schon durch die Antikörpertestung aufgefallen. So konnte man nachweisen, dass die zusätzliche Genom-Testung keinen Vorteil erbringen würde (Roback et al, 2003). Die Virus-DNA ist nur in einem sehr kurzen zeitlichen

Fenster detektierbar und bietet somit zumindest nach dem momentanen Wissensstand keine verbesserte Diagnostik im Rahmen des Spenderscreenings (Drew et al, 2003).

Um das Risiko weiter zu minimieren, wird es für die Zukunft wichtig sein, die Lebensweise des Virus im Menschen besser zu verstehen, da eine CMV-Infektion in immunsupprimierten Patienten zu schweren Infektionen führen kann, die nicht selten letal enden. Insgesamt ist das Risiko einer Übertragung heute schon wesentlich geringer und sowohl die Gabe seronegativen Blutes bei bestimmten Risikopatienten als auch die Leukozytendepletion sind gute Präventionsmaßnahmen.

5.2.5 Lues

In dem Untersuchungszeitraum 1999 bis 2006 fanden sich in der Blutspendeeinheit der Universität des Saarlandes in der Gruppe der Erstspender vier Individuen mit positiver Luesserologie. In den anschließenden Jahren 2007 bis 2010 wurde ein von 4.339 Erstspendern luesserologisch positiv getestet. Das entspricht einer 8-Jahresprävalenz von 40 beziehungsweise einer 12-Jahresprävalenz von 34,9 pro 100.000 Erstspender. Zum Vergleich gab es im Jahr 2003 in Deutschland insgesamt 197 positive Reaktionen auf den Antikörpersuchtest von insgesamt 572.012 Erstspendern und Erstspendewilligen, was vergleichbar mit Homburg eine Prävalenz von 34,4 pro 100.000 Spender ausmacht (Offergeld et al, 2005). Der Verlauf der Prävalenz in den Jahren 2001 bis 2004 und 2006 ist in Abbildung 16 dargestellt, die entsprechenden Zahlen sind der Tabelle 9 zu entnehmen (Stark et al, 2002, Offergeld et al, 2003, 2004, 2005, 2008). Die mittlere Prävalenz über diesen Zeitraum beträgt 33,97 pro 100.000 Erstspender.

Jahr	Lues-Prävalenz pro 100.000; Gesamtdeutschland
2001	33,4
2002	31,9
2003	34,4
2004	36,2
2006	34,4

Tab.9: Lues-Prävalenz pro 100.000 Erstspender für Gesamtdeutschland

In der Gruppe der Dauerspender trat in Homburg in den untersuchten acht Jahren 1999 bis 2006 keine positive Luesserologie auf, im Gegensatz zu drei positiven Fällen in den

Jahren 2007 bis 2010. Dies entspricht einer Prävalenz von 2,8 Fällen pro 100.000 Dauerspanden in 12 Jahren. Für Gesamtdeutschland gab es im Jahr 2003 101 positive Antikörpertestungen unter den 6.517.117 Dauerspanden, was einer Serokonversion von 1,5 pro 100.000 Spenden gleichkommt. In den Jahren 2001 und 2002 waren es 1,6 beziehungsweise 1,9 und im Jahr 2004 zwei pro 100.000 Spenden (Offergeld et al, 2001, 2003, 2005).

Neuere Daten über die Prävalenz der Syphilisinfektionen in Deutschland sind schwer zu finden. Seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes im Januar 2001 müssen Lues-Infektionen nicht namentlich an das Robert Koch-Institut gemeldet werden. Vorher bestand zwar auch eine Meldepflicht auf der Grundlage des Bundesseuchengesetzes, jedoch erfolgten die Meldungen nur sehr unvollständig. So geht man weiter von einer großen Dunkelziffer sexuell übertragbarer Erkrankungen aus.

Angaben über die Inzidenzen der letzten Jahre liefert das Robert Koch-Institut hingegen regelmäßig. Aus dem Situationsbericht des Jahres 2004 geht hervor, dass seit dem Jahr 2001 die Inzidenz jährlich zugenommen hat, wofür das 2001 geänderte Meldewesen nur zum Teil verantwortlich zu machen ist (Marcus et al, 2005). So wurden im Jahr 2003 20% mehr Fälle als noch im Vorjahr registriert. Im Jahr 2004 wurden 3.345 gesicherte Fälle gemeldet, was einer Inzidenz von 4,1 pro 100.000 Einwohner gleichkommt und wiederum eine Steigerung um 14% im Vergleich zum Vorjahr bedeutet. Erst im Jahr 2005 blieb die Inzidenz mit 3,9 Neuinfektionen pro 100.000 Einwohner auf annähernd gleichem Niveau.

Deutliche Unterschiede ergeben sich in der regionalen Verteilung. Vor allem die Großstädte wie Berlin mit 19,5 oder Frankfurt mit 22,5 Infektionen pro 100.000 Einwohner zeigen hohe Inzidenzen. Da weder im Saarland noch in Rheinland-Pfalz vergleichbare Großstädte vorhanden sind, liegen die Inzidenzen hier im unteren Drittel. Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Übertragungsweg. 2008 wurde bei 82% der Fälle, in denen Angaben zum Übertragungsweg gemacht wurden, sexueller Kontakt zwischen Männern angegeben (Seedat et al, 2009). Dies trifft vor allem für die Ballungszentren zu, während in Orten mit Einwohnerzahlen <500.000 noch häufiger heterosexueller Geschlechtsverkehr als wahrscheinlicher Transmissionsweg angegeben wurde.

Daraus ergibt sich, dass deutlich mehr Männer infiziert sind als Frauen. Der Anteil der weiblichen Infizierten lag 2001 bei 16% und nahm bis auf 10% im Jahr 2005 stetig ab,

was vermutlich eher an einer Zunahme der Infektionen unter den Männern liegt, die 2005 eine Inzidenz aufwiesen, die neunmal höher war, als die der Frauen (Marcus et al, 2004, 2005).

Diese Annahme spiegelt sich in den Daten aus Homburg bis 2006 nicht wider, da hier drei Individuen der vier positiv Getesteten Frauen waren. Der Infektionsweg ließ sich nicht mehr nachvollziehen, sodass sich nicht klären lässt, ob es zwischen den Infektionen eventuell einen Zusammenhang gegeben hat, oder ob es aufgrund der kleinen Gruppe der Infizierten zu einer statistischen Verzerrung kam.

Seit mehr als 20 Jahren ist kein transfusionsbedingter Fall von Lues mehr bekannt geworden. Das wirft die Frage auf, ob das serologische Spenderscreening und die Aufklärung der Spender ausreichend gut sind, oder ob das Restrisiko per se schon gering ist.

Mit dieser Frage beschäftigte sich eine amerikanische Studie. Es ist bekannt, dass der Nachweis lebensfähiger Spirochäten schwierig ist. Es wurden insgesamt 169 Proben auf DNA und RNA des Bakteriums von Blutspendern untersucht, die im Screening-Test positiv reagierten. In keiner einzigen Probe konnte das Genom der Erreger nachgewiesen werden. Das führte zu der Schlussfolgerung, dass selbst bei nachgewiesener Infektion die Wahrscheinlichkeit, zirkulierende *Treponemen* im Blut zu detektieren, sehr gering ist und somit die Spender in einem Großteil der Fälle nicht als infektiös anzusehen sind (Orton et al, 2004).

Diese Ergebnisse lassen daran zweifeln, ob die Testung aller Spenden auf *Treponema*-Antikörper noch zeitgemäß und im Kosten-Nutzen-Verhältnis zu rechtfertigen ist, auch unter dem Aspekt der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten.

Nach dem momentanen Kenntnisstand wird vorherrschend die Meinung vertreten, dass aufgrund steigender Inzidenzen, wie auch Co-Infektionen mit HIV Vorsicht geboten ist und eine Screening-Untersuchung, die seit Jahrzehnten durchgeführt wird, im Zweifelsfall beibehalten werden sollte.

5.3 Migrationshintergrund bei den Hepatitiden

Abbildung sieben zeigt den Anteil der Hepatitis-B- und -C-positiven Individuen mit Migrationshintergrund. Grundlage zur Bestimmung des Migrationshintergrundes war die Namensgebung der einzelnen Spender. Es wurden nur solche Namen ausgewählt, die eindeutig, also durch Vor- und Zuname einem aller Wahrscheinlichkeit nach nicht deutschen Land zuzuordnen waren. Diese Methode ermöglicht lediglich eine Schätzung, und es ist davon auszugehen, dass die Zahlen eher falsch-niedrig sind, da z.B. Frauen, die in Deutschland geheiratet haben und einen deutschen Nachnamen angenommen haben, nicht erfasst werden. Ebenso wurden unklare Fälle als „ohne Migrationshintergrund“ gewertet.

Es zeigt sich, dass sowohl bei HBV als auch bei HCV rund 25% der Infizierten einen Migrationshintergrund haben.

Laut dem Bundesamt für Statistik beträgt der Anteil ausländischer Mitbürger im Saarland 7,7% und in Rheinland-Pfalz 8,3%. Nun liegen keine Angaben zum Anteil der Spender mit Migrationshintergrund an der Universität des Saarlandes vor, aber es ist eher unwahrscheinlich, dass der Anteil wesentlich höher liegt als der Anteil in der Normalbevölkerung.

Es ist bekannt, dass sowohl in Osteuropa als auch im Nahen Osten die Prävalenz für die viralen Hepatitiden wesentlich höher ist als in Deutschland. Für Hepatitis-B wurde untersucht, ob es durch vermehrte Migration zu einer Erhöhung der Prävalenz von Hepatitis-B in Deutschland gekommen ist. Es wurde nachgewiesen, dass 84% der Migranten und Aussiedler, die in Deutschland leben, aus Ländern mit mittlerer bis hoher HBV-Prävalenz stammen. Von 503.040 HBV-Positiven in Deutschland im Jahre 2003 waren 42% ausländischer Abstammung, während ihr Anteil an der erwachsenen Normalbevölkerung bei 12,7% lag (Marschall et al, 2005).

Dies wird auch durch die Homburger Daten gestützt. Sie belegen, dass Deutschland in Bezug auf die viralen Hepatitiden ein Land mit niedriger Prävalenz ist.

5.4 Alters- und Wohnortverteilung

Die Aufschlüsselung der Daten nach dem Alter erbrachte keine überraschenden Ergebnisse. Bei den viralen Hepatitiden ist der Anteil der unter 25-Jährigen relativ gering, nimmt in den höheren Altersklassen zu, ist dann jedoch weitestgehend gleichmäßig verteilt. Lues-Infektionen kommen, wie zu erwarten, eher in den Altersklassen über 25 vor. HIV-Infektionen hätte man auch in der jüngeren Altersklasse erwarten können, der Hauptanteil der Infizierten ist bei den über 35-Jährigen zu finden. Zu bedenken ist aber – vor allem in Bezug auf Lues und HIV – die sehr geringe Fallzahl von drei beziehungsweise vier Spendern, die keine weitere Bewertung zulässt. Die CMV-Altersverteilung zeigte den erwarteten Anstieg der seropositiven Individuen mit zunehmendem Alter und wurde – wie in dieser Arbeit vorgestellt – zuvor zwar angenommen, jedoch nicht so klar dargestellt.

Einer amerikanischen Untersuchung zufolge (Damesyn et al, 2003) neigen Spender, die jünger als 25 Jahre sind, eher zu Risikoverhalten, ohne dieses zu melden. Auch sei die kostenlose Blutuntersuchung als Motivation einer Blutspende, vor allem in Hinblick auf HIV-Tests, in dieser Altersgruppe häufiger. Die Autoren betonen die Wichtigkeit der Aufklärung vor allem der jüngeren Spender im Hinblick auf Transfusionsrisiken. Es zeigt sich auch bei der retrospektiven Abklärung der seropositiven Individuen im Spenderkollektiv des UdS, speziell in Hinblick auf HIV, dass Defizite im Meldeverhalten mit Bezug auf Risikogruppenzugehörigkeit vorlagen.

In Bezug auf den Wohnort zeigt sich eine Verteilung, die nach Schätzungen auch auf das Gesamtspendekollektiv der Blutspende der Universitätsklinik Homburg anzuwenden ist. Wie in Abbildung dreizehn dargestellt, wohnt ein Großteil der Spender in den Kleinstädten wie Homburg, Neunkirchen oder Zweibrücken, dicht gefolgt von den umgebenden kleineren Orten und Dörfern. Der Anteil der Spender, der aus Großstädten wie Saarbrücken oder Kaiserslautern kommt, ist gering, zumal es dort eigene Blutspendedienste gibt.

Die infektiösen Spender entsprechen weitestgehend diesem Verteilungsmuster und lassen keine erhöhten oder verminderten Fallzahlen in Bezug auf einen bestimmten Wohnort erkennen.

5.5 Schlussbetrachtung und Ausblick

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Sicherheit von Blut und Blutprodukten in der Saarpfalz-Region sehr hoch ist. Es zeigen sich – mit Ausnahme der Hepatitis-C- und HIV-Infektionen – keine gravierenden Unterschiede für HBV und Lues im Vergleich zu den Daten der gesamtdeutschen Blutspendepopulation. Übertragungen der genannten Infektionen durch Blutprodukte konnten mit Hilfe der beschriebenen Testverfahren im Untersuchungszeitraum verhindert werden. Spenderauswahl und Screening-Untersuchungen sind hierbei wichtige Kriterien zur Aufrechterhaltung dieser Sicherheit. Die relativen Unterschiede zwischen dem Saarpfalz-Raum und den gesamtdeutschen Untersuchungen in Bezug auf HIV und HCV in den Jahren 1999 bis 2006 können nicht eindeutig auf eine regionale Mehrbelastung des Spenderkollektivs zurückgeführt werden. Vielmehr ist angesichts der geringeren Fallzahlen des Homburger Blutspendedienstes, relativ zu Gesamtdeutschland, und aufgrund von eher zufälligen periodischen Kumulationen von Infektionen die Aussagekraft einer vergleichenden Untersuchung limitiert. Dies zeigen auch die Folgeuntersuchungen der Jahre 2007 bis 2010, in denen kein Fall einer HIV-Infektion und nur ein Fall einer HCV-Infektion bei Spendern des UdS nachgewiesen wurde. Somit zeigt sich, dass je nach Abschnitt eines Untersuchungszeitraumes die Datenlage zu unterschiedlichen Ergebnissen führt und andererseits, dass mit der Erweiterung der Beobachtungsdauer die Aussagekraft der vorliegenden Erhebungen deutlich gesteigert werden kann. Ein Vergleich der Homburger infektiologischen Blutspender-Daten der Jahre 2007 bis 2010 mit Gesamtdeutschland ist nicht möglich, da entsprechende Ergebnisse bis dato noch nicht veröffentlicht sind.

Wenngleich die Abklärung der Infektionsherkunft beziehungsweise –ursache bei den seropositiven Individuen im Spenderkollektiv nicht zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit gehörte, wird das Gefahrenpotential infolge Zugehörigkeit zu Risikogruppen als besonders hoch eingeschätzt. Neben dem Einsatz moderner labordiagnostischer Testverfahren sollen informative Aufklärung, korrektes Meldeverhalten der Spender und insbesondere ein konsequenter und vertraulicher Spenderselbstausschluss nach der Spende wesentlich zur Aufrechterhaltung und Verbesserung der Sicherheit von Blutspenden beitragen.

In Bezug auf demographische Parameter mit Hinblick auf die Altersverteilung zeigt sich eine weitgehend homogene Infektionsbelastung zwischen 18 beziehungsweise 26 und

55 Jahren. Die Altersgruppe über 55 Jahren ist geringfügig (HBV) beziehungsweise gar nicht (HIV, HCV, Lues) belastet bezüglich der getesteten infektiologischen Parameter. Die Klassifizierung nach städtischer beziehungsweise ländlicher Herkunft zeigt, dass die Mehrheit der Infektionsfälle aus dem kleinstädtischen Bereich, gefolgt von ländlichen Regionen stammt. Großstädte sind unterrepräsentiert. Dies ist nicht auf die regionale Provenienz zurückzuführen, sondern vielmehr auf die Zusammensetzung des Spenderkollektivs mit hohem kleinstädtischem Anteil aus dem Homburger Stadtkreis. Auffällig ist darüber hinaus, dass mit etwa 25% bei HBV- und HCV-Infektionen ein hoher Anteil an Blutspendewilligen mit Migrationshintergrund nachgewiesen wurde. Einschränkend sei vermerkt, dass die vorgenannten Werte deskriptiv auf die Gruppe mit positiven Infektionsparametern begrenzt sind und ein Vergleich mit der Häufigkeitsverteilung im gesamten Spenderkollektiv nicht vorgenommen wurde.

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Ak	Antikörper
BÄK	Bundesärztekammer
BGBI	Bundesgesetzblatt
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
CMV	Cytomegalie-Virus
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ESB	EDV-System Büttner
FDA	Food and Drug Administration
FTA-Abs	Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest
HB	Hepatitis B
HBc	Hepatitis B-core
HBs	Hepatitis-B-surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IU	international Unit
MEIA	Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay
NAT	Nukleinsäure Amplifikationstechnik
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase- Kettenreaktion)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SOP	Standard Operating Procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommission
UdS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WNV	West-Nil-Virus

Literaturverzeichnis

1. Allain JP (2004) Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vox Sanguinis 86: 83-91
2. Arrojo IP, Pareja MO, Orta MD, Luque FN, Lamas MC, Gordo FS, Mancha IV (2003) Detection of a healthy carrier of HCV with no evidence of antibodies for over four years. Transfusion 43: 953-957
3. BÄK: Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes. (Novelle 2005)
4. BGBl. I: Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) vom 1.Juli 1998, BGBl. I, S. 1752, Bundesgesetzblatt Jahrgang 1998 Teil I:1752
5. Blümel J, Burger R, Gerlich W, Willkommen H (2004) HIV- Stellungnahme des Arbeitskreises Blut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 47: 83-95
6. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, McCullough J, Miller W (1995) A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 86: 3598-3603
7. Bringmann G (1990) Bedeutung der Zytomegalievirusinfektion in der Transfusionsmedizin. Inaugural-Dissertation, med. Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf zitiert nach Schottstedt et al 2010 „HCMV“
8. Burger R, Gerlich W, Gürtler L, Heiden M, Willkommen H (2000) HBV- Stellungnahme Arbeitskreis Blut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 43: 240-248

-
9. Burger R, Krocze R (2000) Empfehlung zum Meldewesen nach Transfusionsgesetz § 22 Votum 22 des Arbeitskreises Blut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 43: 249–252
 10. Burger R, Gerlich W, Gürtler L, Heiden M, Willkommen H (2003) Hepatitis C Virus- Stellungnahme des Arbeitskreis Blut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 46: 712–722
 11. Burger R, Offergeld R (2005) Testing plasma donations for hepatitis B core antigen (anti-HBc) in order to improve safety of cellular blood components and of quarantined fresh frozen plasma. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz. 48: 698-699
 12. Burger R, Offergeld R (2005) Arbeitskreis Blut, Votum 31 Erhöhung der Sicherheit von zellulären Blutkomponenten durch Untersuchung der Blutspenden auf Anti-HBc. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 6: 698-699
 13. Chamberland ME, Alter HJ, Busch MP, Nemo G, Ricketts M (2001) Emerging infectious disease issues in blood safety. Emerging Infectious Diseases 7: 552-553
 14. Da Silva, Cardoso M, Koerner K, Kubanek B (2000) The first case of HCV seroconversion after 3 years of HCV NAT screening in Baden-Württemberg. Transfusion 40: 1422-1423
 15. Damesyn MA, Glynn SA, Schreiber GB, Ownby HE, Bethel J, Friley J, McMullen Q, Garratty G, Busch MP (2003) Behavioral and infectious disease risks in young blood donors: implications for recruitment. Transfusion 43: 1596-1603
 16. Delwart EL, Kalmin ND, Jones TS, Ladd DJ, Foley B, Tobler LH, Tsui RC, Busch MP (2004) First report of human immunodeficiency virus transmission via an RNA-screened blood donation. Vox Sanguinis 86: 171-177
 17. Dienstag JL, Isselbacher KJ (eds) (2001) Akute Hepatitis, Chronische Hepatitis. Harrisons Innere Medizin Band II, 15. Auflage: 296,1891-1899, 297:1915f, ABW Wissenschaftsverlag

-
18. Drew WL, Tegtmeier G, Alter HJ, Laycock ME, Miner RC, Busch MP (2003) Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion* 43: 309-313
 19. Fauci AS, Lane HC (eds) (2001) Human immunodeficiency virus. *Harrisons Innere Medizin Band II*, 15. Auflage, 309: 2031 ABW Wissenschaftsverlag
 20. Foglieni B, Candotti D, Guarnori I, Raffaele L, Berzuini A, Spreafico M, Orani A, Rossotti R, Rossi D, Allain JP, Prati D (2011) A cluster of human immunodeficiency virus Type 1 recombinant form escaping detection by commercial genomic amplification assays. *Transfusion* 51: 719-730
 21. Gück D (1999) Risiko der HIV, HCV und HBV Übertragung durch Blutpräparate. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine* 26: 335-338
 22. Harrington T, Kuehnert MJ, Kamel H, Lanciotti RS, Hand S, Currier M, Chamberland ME, Petersen LR, Marfin AA (2003) West Nile virus infection transmitted by blood transfusion. *Transfusion* 43: 1018-1022
 23. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H (2004) Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sanguinis*. 86: 41-44
 24. Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H (2002) Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 100: 2637-2641
 25. Hirsch MS (2001) Cytomegalievirus und humanes Herpesvirus Typ 6, 7 und 8. *Harrisons Innere Medizin, Band I*, 15. Auflage, 185:1223, ABW Wissenschaftsverlag
 26. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP (2003) The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 43: 721-729
 27. Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, Palitzsch KD (2001) Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *Journal of Medical Virology* 63: 96-102

-
28. Kiehl W, Marcus U, Fehrmann S (2006) Virushepatitis B, C und D im Jahre 2005. *Epidemiologisches Bulletin* 46: 400-407
 29. Klüter H, Biscopig J, Ebell W, Boldt J, Bux J, Einsele H, Frey L, Greinacher A, Heim U, Hellstern P, Kieseewetter H, Oldenburg J, Peter HH, Sachs U, Salama A, Schramm W, Spannagl M, Welte M (2003) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats
 30. Koerner K, Cardoso M, Dengler T, Kerowgan M, Kubanek B (1998) Estimated risk of transmission of hepatitis C virus by blood transfusion. *Vox Sanguinis* 74: 213-216
 31. Kretschmar E, Chudy M, Nübling CM, Ross RS, Kruse F, Trobisch H (2007) First case of hepatitis C virus transmission by a red blood cell concentrate after introduction of nucleic acid amplification technique screening in Germany: a comparative study with various assays. *Vox Sanguinis* 92: 297-301
 32. Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, Rawal B, Glynn S, Busch MP (2004) Lack of correlation between HBs-Ag and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBs-Ag and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion* 44: 1332-1339
 33. Kuhns MC, Busch MP (2006) New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus: nucleic acid testing versus immunoassay methods. *Molecular Diagnosis and Therapy* 10: 77-91
 34. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J (1995) Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *New England journal of medicine* 33: 1721-1725
 35. Litvak E, Siegel J, Pauker S, Lallemand M, Fineberg H, Weinstein M (1997) Whose blood is safer? The effect of the stage of the epidemic on screening for HIV. *Medical decision making* 17: 455-463

-
36. Löwer J (2001) Verminderung des Risikos von HIV-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma. Bundesanzeiger Nr.90, Bekanntmachung Paul-Ehrlich-Institut
 37. Lukehart SA (2001) Syphilis. Harrisons Innere Medizin, Band I, 15. Auflage, 172: 1151, ABW Wissenschaftsverlag
 38. Marcus U, Bremer V, Hamouda O (2004) Syphilis surveillance and trends of the syphilis epidemic in Germany since the mid-90s. Euro Surveillance 9: 11-14
 39. Marschall T, Krämer A, Krämer-Prüfer L, Kretschmar M, Mikolajczyk R, (2005) HBs-Ag Prevalence in Germany: Impact of Immigration. 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds)
 40. Maurer C, Kiehl W, Altmann D (1993) HIV prevalence and HIV incidence in blood donors in Baden-Württemberg. Beiträge zur Infusionstherapie 31: 5-9
 41. Nübling CM, Heiden M, Chudy M, Kress J, Seitz R, Keller- Stanislawski B, Funk MB (2009) Experience of mandatory nucleic acid test (NAT) screening across all blood organizations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. Transfusion 49: 1850- 1858
 42. Offergeld R, Hamouda O, Ritter S (2004) Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts Bericht zur Meldung nach § 22 TFG für die Jahre 1999 und 2000 Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 47:156–164
 43. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O (2004) Report of the Robert Koch-Institute according to Article 22 of the Transfusion Act for the years 2001 and 2002. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 47: 1216-1229
 44. Offergeld R, (2005) Infektionsepidemiologische Meldungen von Blutspendern. Epidemiologisches Bulletin 40: 365-367
 45. Offergeld R, Ritter S, Faensen D, Hamouda O (2005) Infection epidemiological data among blood donors in Germany 2003-2004. Report of the Robert Koch-Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act.

Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. 48: 1273-1287

46. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O (2005) Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro.Surveillanc*e 10: 8-11
47. Offergeld R, Ritter S, Hamouda O (2007) HIV, HCV, HBV and syphilis infections among blood donors in Germany 2005. Report from the Robert Koch-Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50: 1221-1231
48. Orton S (2001) Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to know. *Transfusion Medicine Reviews* 15: 282-292
49. Orton SL, Liu H, Dodd RY, Williams AE (2002) Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. *Transfusion* 42: 94-99
50. Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, Jilg W (1999) Prevalence of antibodies against Hepatitis C Virus in the adult German population. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 11: 1215-1220
51. Pillonel J, Laperche S (2005) Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveillanc*e 10: 5-8
52. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL (2003) Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Current Opinion in Hematology* 10: 412-418
53. Preiksaitis JK (2003) Prevention of transfusion-acquired CMV infection: is there a role for NAT?. *Transfusion* 43: 302-305

-
54. Radun D, Marcus U, Kiehl W (2006) Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland; Virushepatitis B, C und D im Jahr 2005. *Epidemiologisches Bulletin* 46: 399-407
 55. Riggert J, Schwartz DW, Uy A, Simson G, Jelinek F, Fabritz H, Mayr WR, Kohler M (1996) Risk of hepatitis C virus (HCV) transmission by anti-HCV-negative blood components in Austria and Germany. *Annals of Hematology* 72: 35-39
 56. Ringwald J, Mertz I, Zimmermann R, Weisbach V, Rabe C, Strasser E, Seyboth S, Eckstein R (2006) Hepatitis B vaccination status among healthy adults in Germany. *Health policy* 79: 306-312
 57. Roback JD, Drew WL, Laycock ME, Todd D, Hillyer CD, Busch MP (2003) CMV-DNA is rarely detected in healthy blood donors using validated PCR assays. *Transfusion* 43: 314-321
 58. Roth WK, Seifried E (2001) Reducing the residual risk of transfusion-transmitted viruses: mini-pool or single-donation NAT?. *Transfusion* 41: 845-847
 59. Roth WK, Buhr S, Drosten C, Seifried E (2000) NAT and viral safety in blood transfusion. *Vox Sanguinis* 78: 257-259
 60. Roth WK, Seifried E (2001) Yield and future issues of nucleic acid testing. *Transfusion Clinique et Biologique* 8: 282-284
 61. Roth WK, Seifried E (2002) The German experience with NAT. *Transfusion Medicine* 12: 255-258
 62. Roth WK, Weber M, Buhr S, Drosten C, Weichert W, Sireis W, Hedges D, Seifried E (2002) Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3.6 million blood donations in central Europe. *Transfusion* 42: 862-868
 63. Roth WK, Weber M, Petersen D, Drosten C, Buhr S, Sireis W, Weichert W, Hedges D, Seifried E (2002) NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion* 42: 869-875

-
64. Roth WK, Busch MP, Reesink HW, Schuller A (2011) International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sanguinis* DOI:1111/j.1423-0410
65. Schmidt PJ (2001) Syphilis a disease of direct transfusion. *Transfusion* 41:1069-1071
66. Schmidt M, Korn K, Nübling CM, Gürtler C (2009) First transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by a cellular blood product after mandatory nucleic acid screening in Germany. *Transfusion* 49: 1836- 1844
67. Schottstedt V, Blümel J, Burger R (2010) Humanes Cytomegalievirus - Stellungnahme Arbeitskreis Blut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43: 653-659
68. Schreier E, Höhne M (2001) Hepatitis C- Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 44: 554- 561
69. Seedat J, Marcus U, Kiehl W (2008) Virushepatitis B, C und D im Jahre 2007. *Epidemiologisches Bulletin* 46: 395- 408
70. Seedat J, Marcus U, Fehrmann S, Paape C (2010) Syphilis in Deutschland im Jahr 2009. *Epidemiologisches Bulletin* 49: 487- 491
71. Seedat J, Marcus U, Fehrmann S (2010) Zum Welt AIDS Tag 2010 – Aktuelle Daten und Informationen vom RKI. *Epidemiologisches Bulletin* 46: 453- 459
72. Seedat J, Marcus U, Fehrmann S, (2010) Empfehlungen der ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut Stand Juli 2010. *Epidemiologisches Bulletin* 30: 279- 298
73. Soldan K, Davison K, Dow B (2005) Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Euro Surveillance* 10: 17-19
74. SOP (Standard operating procedure). Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des UdS,
- 2005 QK 4.03.4 “Prüfanweisung Cytomegalievirus- IgG”

-
- 2006 QK4.03.5 “Prüfanweisung auf humane Ak gegen HIV1/2 mit dem AxSym-System von Abbott
 - 2005 QK4.03.6 “Prüfanweisung für HIV Bestätigungsteste”
 - 2005 QK4.03.7 “Hepatitis C Antikörper”
 - 2006 QK4.03.9 “Hepatitis B Diagnostik a) HBs-Ag-AxSym; b) Anti-HBc-AxSym”
 - 2005 QK4.03.10 “Prüfanweisung auf Syphilis
75. Stark K, Werner E, Seeger E (2002) Infections with HIV, HBV, and HCV among blood donors in Germany 1998 and 1999. *Infusion Therapy and Transfusion Medicine* 29:305–307
76. Steffens I, Kiehl W, Marcus U (2005) Infektionsepidemiologische Meldungen von Blutspendern. *Epidemiologisches Bulletin* 40: 365- 366
77. Steffens I, Marcus U, Kiehl W (2005) HIV Infektionen und AIDS in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin, Sonderausgabe A, HIV Halbjahresbericht des Robert Koch-Institut*
78. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP (2004) Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *New England Journal of Medicine* 351: 760-768
79. Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Blaine Hollinger F, Dodd RY, Allain JP, Gerlich W (2011) Nucleic Acid Testing to Detect HBV Infection in Blood Donors. *New England Journal of Medicine* 364: 236- 247
80. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R (1999) Prevalence of antibodies to hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C viruses in the German population. *Gesundheitswesen* 61: 110-114
81. Vamvakas EC (2005) Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A

-
- review of the literature and meta-analysis. *Transfusion Medicine Reviews* 19:181-199
82. Walther-Wenke G, Doerner R, Montag T, Greiss O, Hornei B, Knels R, Strobel J, Volkers P, Däubener W (2006) Bacterial contamination of platelet concentrates prepared by different methods: results of standardized sterility testing in Germany. *Vox Sanguinis* 90:177-182
 83. Wang B, Schreiber GB, Glynn SA, Kleinman S, Wright DJ, Murphy EL, Busch MP (2005) Does prevalence of transfusion-transmissible viral infection reflect corresponding incidence in United States blood donors?. *Transfusion* 45: 1089-1096
 84. Weusten JJ, van Drimmelen HA, Lelie PN (2002) Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. *Transfusion* 42: 537-548
 85. Willand L, Ritter S, Reinhard B, Offergeld R, Hamouda O (2008) HIV, HCV, HBV and syphilis infections among blood donors in Germany 2006. Report from the Robert Koch-Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 51: 902-914
 86. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf (25.11.2010)

Bisherige Veröffentlichung:

Stephan B, Schmitt A, Gärtner B, Eichler H, Pindur G, (2007) Prevalence and incidence of anti-HBc antibodies in a blood donor's population of a university based blood service. *Transfusion medicine and Hemotherapy* 34 (Suppl.1) P13,02:69

Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Prof.Dr.med. Pindur, bedanken, der mir das Thema zur Verfügung stellte und mir stets beratend zur Seite stand.

Weiter gilt mein Dank dem Betreuer meiner Arbeit, Dr.med. Stephan, der mich immer ermutigte und mir bei der Auswertung und Bewertung der Daten eine große Hilfe war. Beiden danke ich für die vielen wertvollen Hinweise und die Weiterbetreuung trotz des mittlerweile großen räumlichen Abstandes.

Selbstverständlich gilt mein Dank der gesamten Abteilung des Blutspendedienstes der Universität des Saarlandes und der Abteilung für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin unter der Leitung von Prof.Dr.med. Eichler für die nette Atmosphäre und Unterstützung, hier insbesondere an Timo Speer für die technische Hilfe.

Bei Frau Prof.Dr.med Gärtner, stellvertretend für das Institut für Virologie und Hygiene, möchte ich mich für die Unterstützung bezüglich der abteilungsinternen „SOPs“ bedanken und auch für die weitere gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie und Moritz Erlinger danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und die persönliche Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Anne Christiane Schmitt
 Geburtsdatum: 20.07.1978
 Geburtsort: Aachen
 Familienstand: Ledig
 Nationalität: Deutsch
 Eltern: Prof.Dr.rer.nat E.W. Schmitt, Diplom Chemiker *17.05.1946
 + 30.09.1992
 Marita Schmitt, geb. Becker, Dipl. Sozialpädagogin und
 Psychotherapeutin *17.12.1949
 Geschwister: Katrin Stefanie Schmitt-Laarmann *13.01.1975
 Ruth Juliane Schmitt *09.11.1980

Schulischer Werdegang

1984-1988 Grundschule Wolthusen - Emden
 1988-1990 Orientierungsstufe Wallschule – Emden
 1990-1997 Gymnasium am Treckfahrtstief - Emden
 10. Juni 1997 Abitur

Persönlicher Werdegang

1997 Aushilfstätigkeit im VW Werk Emden,
 Auslandsaufenthalt, v.a. in Neuseeland,
 Australien
 1998 Sommeraushilfe VW Werk Emden,
 Auslandsaufenthalt, v.a. in Südafrika,
 Südamerika und Australien
 1999 3-monatige Sprachschule und 7-monatige
 Tätigkeit im Pflegebereich in Haugesund,
 Norwegen
 2000 Beginn des Medizinstudiums an der Universität
 des Saarlandes
 Aug. 2002 Physikum

2002-2003	2 Trimester Studium am University College Dublin, Irland
Sep. 2003	1. Staatsexamen
2004-2005	2 Semester Studium an der Universidad de Oviedo, Spanien
März 2006	2. Staatsexamen
2006-2007	Praktisches Jahr an dem UdS
2007	3. Staatsexamen, Abschluss des Studiums
Seit Oktober 2007	Assistenzärztin in der Weiterbildung Innere Medizin am St. Bernhard Hospital Brake
Mai/Juni 2010	Humanitärer Hilfseinsatz in Haiti mit der Organisation „humedica“
August 2010	Erlangung der Zusatzbezeichnung „Rettungsmedizin“